

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут (факультет) біотехнології та екологічного контролю
Кафедра біотехнології і мікробіології

«До захисту в ЕК»

Директор інституту(декан факультету)

Наталія ГРЕГІРЧАК

(підпис)

(ім'я та прізвище)

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

Віктор СТАБНІКОВ

(підпис)

(ім'я та прізвище)

« » лютого 2022 р.

« » лютого 2022 р.

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
НА ЗДОБУТТЯ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТРА

зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія»

(код та назва спеціальності)

освітньо-професійної програми «Фармацевтична біотехнологія»

на тему: Антибактеріальні властивості базидієвих грибів

Виконав: здобувач II курсу, групи 02

БОНДАРУК Світлана Володимирівна

(прізвище, ім'я, по батькові повністю)

(підпис)

Керівник

КРАСІНЬКО Вікторія Олегівна

(прізвище, ім'я та по батькові повністю)

(підпис)

Консультанти ГАЛЕБ АЛЬ-МААЛІ

(ім'я та прізвище)

(підпис)

(ім'я та прізвище)

(підпис)

(ім'я та прізвище)

(підпис)

Рецензент Оксана МИХАЙЛОВА

(ім'я та прізвище)

(підпис)

Я, як здобувач(ка) Національного університету харчових технологій, розумію і підтримую політику університету з академічної доброчесності. Я не надавав(-ла) і не одержував(-ла) недозволеної допомоги під час підготовки цієї роботи. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Здобувач

(підпис)

Київ – 2022 р.

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут (факультет) біотехнології та екологічного контролю

Кафедра біотехнології і мікробіології

Освітній ступінь магістр

Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»

(код і назва)

Освітньо-професійна програма «Фармацевтична біотехнологія»

(назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

біотехнології і

мікробіології

Віктор СТАБНИКОВ

“03” листопада 2022 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА

БОНДАРУК Світлана Володимирівна

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Антибактеріальні властивості базидієвих грибів

керівник роботи КРАСІНЬКО Вікторія Олегівна, к.т.н., доц

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом закладу вищої освіти від “02” листопада 2021 року № 863-кв

2. Строк подання здобувачем роботи 1 лютого 2022 року

3. Вихідні дані до роботи базидієві гриби із Колекції культур шапинкових грибів Інституту ботаніки ім. М.Г. Холодного, бактеріальні культури

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, літературний огляд, матеріали та методи, результати та обговорення, висновки

5. Перелік графічного матеріалу

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
3, 4	АЛЬ-МААЛІ Г.А., к.б.н., н.с. відділу мікології Інституту ботаніки ім. М.Г. Холодного НАН України	03.11.21	01.02.22

7. Дата видачі завдання 03 листопада 2021 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Антибактеріальні властивості макроміцетних грибів	03.11.2021-03.12.2021	
2	Особливості біотехнології антибактеріальних сполук базидієвих грибів	04.12.2021-15.12.2021	
3	Матеріали та методи	16.12.2021-01.01.2022	
4	Результати та обговорення	02.01.2022-20.01.2022	
5	Висновки	21.01.2022-28.01.2022	
6	Вступ, реферат	29.01.2022-01.02.2022	

Студент

_____ Світлана БОНДАРУК
(підпис) (ім'я та прізвище)

Керівник роботи

_____ Вікторія КРАСІНЬКО
(підпис) (ім'я та прізвище)

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ	4
ВСТУП.....	5
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	
РОЗДІЛ 1. АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ МАКРОМІЦЕТНИХ ГРИБІВ	9
1.1. Умови одержання антибактеріальних екстрактів базидієвих грибів	9
1.2. Біологічно активні речовини з антибактеріальними властивостями базидієвих грибів.....	22
1.3. Антибіотики базидієвих грибів та їх модифікації	31
РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ БІОТЕХНОЛОГІЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ СПОЛУК БАЗИДІЄВИХ ГРИБІВ.....	35
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
РОЗДІЛ 3. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	47
3.1. Об'єкти досліджень	47
3.2. Поживні середовища.....	47
3.3. Отримання екстрактів базидієвих грибів	48
3.4. Визначення антибактеріальної активності диско-дифузійним методом	50
3.5. Характеристика екстрактів	51
3.6. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації.....	52
3.7. Статистична обробка результатів.....	54
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	55
4.1. Вміст сухих речовин та фенольних сполук у екстрактах	55
4.2. Аналіз антибактеріальних властивостей базидієвих грибів	58
4.3. Результати вивчення антибактеріальної активності базидієвих грибів родів <i>Inonotus</i> , <i>Fomitopsis</i>	58
4.3. Результати вивчення антибактеріальної активності базидієвих грибів роду <i>Hericium</i>	60
4.4. Результати вивчення антибактеріальної активності <i>Ganoderma tsugae</i>	63
4.5. Показники мінімальної інгібуючої концентрації етилових екстрактів базидієвих грибів.....	65
4.6. Аналіз антиоксидантної активності	70
ВИСНОВКИ.....	72
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	74

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота представлена у вигляді двох частин: літературного огляду та експериментальної частини.

У першій частині охарактеризовано закордоні та вітчизняні літературні дані за останні 10 років, які стосуються антибактеріальних властивостей базидієвих грибів. Порівняно способи культивування вищих базидіоміцетів та екстрагування біологічно активних речовин з них, а також вплив умов проведення цих процесів на показники антибактеріальної активності. Проведено ґрунтовний аналіз літературних даних, які стосуються біологічно активних сполук базидієвих грибів із антибактеріальними властивостями та зроблено узагальнення стосовно активності різних метаболітів відносно грампозитивних та грамнегативних бактеріальних культур. Наведено інформацію про практичне використання антибактеріальних сполук базидіоміцетного походження.

У другій частині роботи проведено визначення антибактеріальної активності певних видів базидієвих грибів із Колекції культур шапинкових грибів Інституту ботаніки ім. М.Г. Холодного двома методами: диско-дифузійним та мікророзведень. Антибактеріальна активність частини видів підтверджена попередніми дослідженнями, частина видів вперше досліджувалася на антибактеріальну активність. Для зразків із найбільшою активністю відносно тестованих бактеріальних культур було здійснено визначення загального вмісту фенолів та антиоксидантної активності. Результати роботи свідчать про перспективність окремих представників базидієвих грибів.

Кваліфікаційну роботу представлено на 118 сторінках друкованого тексту, вона містить 7 рисунків, 8 таблиць та складається із вступу, літературного огляду, матеріалів та методів, результатів та обговорень та висновків.

Ключові слова: макроміцети, базидіоміцети, антибактеріальна активність, культивування, антиоксидантна властивість.

ВСТУП

Неконтрольоване використання антибіотиків у медицині та сільському господарстві призвело до поширення антибіотикорезистентності. Проблема антибіотикорезистентності перебуває у центрі уваги ВООЗ і у більшості країн розглядається як загроза національній безпеці. Встановлено, що кількість інфекцій, стійких до антибіотиків, із 2013 до 2019 року зросла на 30% (з 2 до 2,6 мільйона випадків). У програмних документах ВООЗ наявні попередження стосовно того, що загроза антибіотикорезистентності стає критичною [1, 2].

Загальновідомою є стійкість бактерій до різних видів антибіотиків. Зокрема відомо про стійкість представників родини *Enterobacteriaceae* та виду *Klebsiella pneumoniae* до карбапанемів, *Enterococcus faecium* проявляють стійкість до ванкоміцину, *Staphylococcus aureus* до метациліну, *Neisseria gonorrhoeae* до азитроміцину, також повідомляється про мультирезистентність *Mycobacterium tuberculosis* та інших [2, 3].

Ситуація із антибіотикорезистентністю на території України є недостатньо вивченою. На жаль, національної програми з нагляду та боротьби з антибіотикорезистентністю в нашій країні немає. Однак, моніторинг антибіотикорезистентності в Україні проводився з грудня 2018 р. по травень 2019 р. на базі медичної лабораторії Інституту мікробіологічних досліджень (м. Київ) за підтримки корпорації «Артеріум». Усього за 6-місячний період для мікробіологічного дослідження було отримано 554 зразки, із них позитивними (тобто такими, із яких були висіяні мікроорганізми) виявилися 439 (79,2%). Кількість виділених із одного зразка видів бактерій коливалася від 1 до 6. Загальна кількість ізолятів становила 800. Найбільша кількість культур «походила» із Дніпропетровської та Львівської областей. Дослідниками було встановлено вплив 41 антибіотика на клінічні ізоляти. У результаті наведених у роботі результатів було встановлено, що для успішного лікування інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями, необхідна наявність на ринку України колістину та фосфоміцину [4].

Оскільки швидкість поширення антибіотикорезистентності серед мікроорганізмів є високою, пошук нових антибіотиків має бути максимально ефективним. Дослідники виділяють декілька варіантів, які дозволять знизити небезпеку антибіотикорезистентності. Найбільш поширеними є пошук нових антибактеріальних речовин та модифікація вже відомих антибіотиків. Кожен з даних способів має свої недоліки: пошук нових антибіотичних речовин досить тривалий, а модифікація структури відомих антибіотиків не гарантує відсутність антибіотикорезистентності. Значного поширення набуває пошук нових антибактеріальних речовин [5].

Одним із варіантів боротьби із антибіотикорезистентністю є використання базидієвих грибів, про антибактеріальні властивості яких відомо давно. Тривалий період їх використовували у народній медицині, але за останнє століття проведено безліч наукових досліджень із визначення біологічно активних речовин грибів, які володіють антибактеріальними властивостями. Зокрема, було виявлено понад 150 видів грибів, які володіють антибактеріальними сполуками та можуть використовуватись для промислового отримання потенційно ефективних антибіотиків. Перевагою застосування грибів для отримання антибіотиків є можливість використання відходів різних виробництв як субстратів. Також варто відмітити, що різні антибактеріальні речовини базидіоміцетного походження мають різні механізми антибактеріальної дії [6, 7], що суттєво знижує вірогідність набуття антибіотикорезистентності стосовно них.

Актуальність роботи пов'язана із поширенням проблеми антибіотикорезистентності, оскільки нові джерела біологічно активних речовин із антибактеріальною активністю дозволять створити нові ефективні та дієві засоби у боротьбі із інфекційними захворюваннями. Про актуальність досліджень антибактеріальної активності грибів також свідчить значна кількість сучасної літератури, присвячена даній тематиці.

Мета роботи полягає у встановленні антибактеріальних властивостей обраних видів базидієвих грибів, у встановленні залежності антибактеріальних властивостей від тривалості культивування та екстрагента, дослідженні екстрактів та у визначенні

мінімальних інгібуючих концентрацій. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

встановити наявність антибактеріальних властивостей у представників базидіоміцетів;

дослідити залежність антибактеріальної активності від тривалості культивування;

дослідити зміни антибактеріальних властивостей залежно від використаних екстрагентів;

визначити загальний вміст фенольних сполук у отриманих екстрактах;

визначити показники мінімальних інгібуючих концентрацій;

дослідити антиоксидантні властивості екстрактів із найвищою антибактеріальною активністю.

Новизна роботи: вперше досліджено антибактеріальну активність певних видів базидієвих грибів та досліджено вплив умов культивування та екстрагування на антибактеріальну активність базидіоміцетів. В результаті проведених експериментів встановлено відсутність антибактеріальної активності у штамів: *Coprinellus ephemerus* 8, *Coprinus comatus* 2325, *Psathyrella candolleana* 2387, *Coprinopsis atramentaria* 2336, *Ganoderma sinense* 2516 та 7 штамів видів роду *Pholiota* (*P. adiposa* 2169, *P. alnicola* 2404, *P. aurivella* 2605, *P. limonella* 2335, *P. nameko* 2154, *P. squarrosa* 2010, *P. subochracea* 2335). Виявлено антибактеріальну активність представників родів *Inonotus*, *Ganoderma*, *Fomitopsis*, *Hericium* відносно грампозитивних та грамнегативних бактеріальних тест-культур. Для певних видів макроміцетних грибів вперше здійснено визначення мінімальних інгібуючих концентрацій та антиоксидантних властивостей.

Практичне значення отриманих результатів. Результати експериментальних досліджень можуть бути використані при створенні нових антибактеріальних препаратів. Також отримані результати можуть бути використанні для подальших досліджень спрямованих на виділення із досліджених макроміцетів біологічно активних сполук, які володіють антибактеріальною дією, для створення нових антибіотиків природного походження. Суттєвою перевагою антибіотиків базидієвих

грибів є синтез таких сполук у високих концентраціях, оскільки вони не спричиняють інгібування продуцентів, порівняно із бактеріальними антибіотиками.

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

РОЗДІЛ 1. АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ МАКРОМІЦЕТНИХ ГРИБІВ

Потреба у боротьбі із мікроорганізмами, які є збудниками інфекційних захворювань людини, виникла давно. Хоча досить довго люди використовували народні методи для боротьби із інфекційними хворобами пройшло уже понад 80 років з моменту відкриття першого антибіотика. Антибіотики значно полегшили лікування людей від важких хвороб, однак на даний момент більшість з них втрачають свою ефективність у результаті поширення антибіотикорезистентних мікроорганізмів. Пошук нових антибіотичних речовин макроміцетного походження є одним із варіантів покращення ситуації. Велика кількість сучасних досліджень спрямована на пошук базидіоміцетів із антибактеріальними властивостями [8-61]

1.1. Умови одержання антибактеріальних екстрактів базидієвих грибів

Антибактеріальні властивості різних представників роду *Pleurotus* вивчаються досить активно і відомі давно. Згідно літературних даних [8-15] їх виявлено у наступних представників: *Pleurotus florida*, *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus cornucopiae* var. *citrinopileatus*, *Pleurotus salmoneostramineus*, *Pleurotus sajor-caju*, *Pleurotus eryngii*.

Для екстракції антибактеріальних речовин *P. florida* було використано різні екстрагенти (метанол, етанол, хлороформ та діетиловий ефір) та різні бактеріальні тест-культури – для дослідження антибактеріальних властивостей [8]. Встановлено, що найкращим екстрагентом був етанол, тоді як за використання хлороформу виявлено найгірший результат. У іншому дослідженні [9] для встановлення антибактеріальних властивостей грибів роду *Pleurotus* здійснювали культивування різних видів на рідкому картопляно-декстрозному поживному середовищі. Науковцями відмічено, що антибактеріальні властивості характерні і для міцелію, і для культуральної рідини. Результати досліджень показали, що різні види одного

					НУХТ БТЕК 02.02.03 КР ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	РОЗДІЛ 1. АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ МАКРОМІЦЕТНИХ ГРИБІВ	Літ.	Арк.	Акрушіє
Розроб.	Бондарук С.В.						9	1018
Перевір.	Красінько В.О.							
Консульт.								
Н. Контр.								
Затверд.	Стабніков В.П.							
						Кафедра БТМ		

роду проявляють різні антибактеріальні властивості.

Згідно дослідження [10] вивчено антибактеріальну активність двох базидіоміцетів *P. florida* та *P. ostreatus*. Плодові тіла даних видів, отриманих при вирощуванні на різних відходах сільського господарства (зерно пшениці, горіховий шрот, кавові відходи та інші), піддавали екстрагуванню метанолом, етанолом та дистильованою водою. Дослідження антибактеріальних властивостей екстрактів біомаси грибів проводили методом дифузії в агар та мінімальних інгібуючих концентрацій. Як позитивний контроль при проведенні досліджень було використано стрептоміцин. Відповідно до отриманих дослідниками результатів інгібування росту *Escherichia coli* найвищі діаметри зон затримки росту становили 19,5 – 19,8 мм для метилових екстрактів *P. ostreatus* та 18,4 – 17,9 мм для етилових екстрактів *P. florida*, тоді як МІК становили 7 та 6 мг/мл відповідно. У іншій роботі [11] теж досліджувалися антибактеріальні властивості *Pleurotus ostreatus*, *P. pulmonarius*, *P. sajor-caju* та *P. populinus* при використанні гексану як екстрагенту, проте отримані результати свідчили про досить низьку антимікробну дію отриманих екстрактів, порівняно із описаними вище показниками. Базидіоміцет *Pleurotus sajor-caju* вирощують на рисовій соломі, що робить методику отримання антибактеріальних компонентів більш економічно вигідною. Культивування є досить швидким, оскільки триває 4–5 днів за температури 25–30 °С. Антибактеріальну дію метанольного екстракту *P. sajor-caju* перевіряли відносно грампозитивних та грамнегативних бактерій. Зони інгібування *P. sajor-caju*, отримані проти всіх досліджуваних бактерій, були в межах 18–25 мм, що свідчить про високі антибактеріальні властивості [12]. Дослідження [13, 14] проведені по аналогії із наведеними вище і також присвячені визначенню антибактеріальних властивостей представників роду *Pleurotus*. Для визначення антибактеріальних властивостей *P. ostreatus* культуру спершу вирощували на картопляно-декстрозному агарі із наступним поверхневим культивуванням на суміші зерна, кальцію карбонату та сульфату кальцію у співвідношенні 100:2:1. Екстрагентами були метанол, етанол та дистильована вода, але найвищі антибактеріальні властивості помічено для водного екстракту [13]. Варто відмітити, що у статті [15] хоча і було встановлено антибактеріальні властивості

етилацетатного екстракту *P. ostreatus*, проте вони були незначними та меншими за антибактеріальні властивості комерційного антибіотика. Також дослідниками зазначено, що найкращим екстрагентом для біомаси *P. ostreatus* є дистильована вода. Проаналізувавши вивчені роботи, можна відмітити, що антибактеріальні властивості досить суттєво відрізняються навіть для представників одного виду.

Інші науковці [16] досліджували антибактеріальні властивості хлороформних, ацетатних та метилових екстрактів *Agaricus brunnescens* відносно грамозитивних та грамнегативних культур бактерій. Найкращим за антибактеріальною дією було визначено метиловий екстракт. У результаті проведених досліджень визначено мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) – найнижчу концентрацію зразка, яка буде стримувати видимий ріст мікроорганізмів. Якщо значення МІК нижчі за 100 мкг/мл, антибактеріальні властивості вважаються високими.

Метою іншого дослідження [17] було встановити: чи змінюються антибактеріальні властивості базидіоміцету *Boletus edulis* залежно від місця існування даного виду. Крім того, авторами роботи встановлено залежність антибактеріальних активностей по відношенні до тривалості екстрагування. Було показано, що місце існування даного виду не впливає на наявність антибактеріальних властивостей. Дослідниками відзначено, що тривалість екстрагування, за умови використання дистильованої води як екстрагента, має становити не більше 30 хвилин, оскільки подальше екстрагування призводить до накопичення глікопротеїнів та фосфопропротеїнів у екстракті. Тоді дія таких екстрактів стає стимулюючою для росту бактеріальних культур, оскільки дані речовини є субстратами для росту прокаріотичних мікроорганізмів. Танзанськими науковцями [18] досліджували антибактеріальні властивості метилового та водного екстрактів *Boletus bicolor*. Дослідниками не встановлено значної відмінності у антибактеріальних властивостях між отриманими екстрактами. Дослідження проводили методом дифузії в агар, однак зони інгібування росту м/о становили $2,30 \pm 0,55$ мм та $2,28 \pm 0,65$ мм, і були вдвічі менші за зони інгібування, які спостерігалися при використанні стрептоміцину (4,7 мм), тому використання даного виду грибів для отримання антибактеріальних речовин не матиме практичного значення через низьку ефективність.

Для аналізу антибактеріальних властивостей *Boletus edulis*, *Cantharellus cibarius*, *Craterellus cornucopioides*, *Hydnum repandum* та *Agaricus bisporus* було використано у якості екстрагентів метанол та ацетон. Науковцями встановлено вміст β-глюкану у отриманих екстрактах та вміст фенольних сполук методом Фолін-Ціокальте та відмічено, що найкращим екстрагентом є ацетон. Згідно встановлених мінімальних інгібуючих концентрацій було повідомлено, що всі використовувані грибні культури проявляли високі антибактеріальні властивості. Зокрема метиловий екстракт базидіоміцета *B. edulis* у концентрації 200 мг/мл утворив зону інгібування 15 мм відносно грампозитивної бактерії *Staphylococcus aureus*. Для цієї бактерії методом мікророзведення розраховано МІК більше 2 мг/мл. Значення МІК ацетонового екстракту цього ж макроміцета становив 2 мг/мл відносно грамнегативної бактерії *Escherichia coli* [19].

Ряд досліджень [20, 21] присвячений визначені антибактеріальних властивостей метилових екстрактів різних представників відділу *Basidiomycota*. У результаті проведених досліджень науковцями встановлено мінімальні інгібуючі концентрації для різних базидіоміцетів. Дослідниками також визначалися вміст фенолів та флавоноїдів у отриманих екстрактах. У іншій роботі [22] досліджено антибактеріальні властивості двох екстрактів, отриманих із використанням води та буферу для екстрагування біологічно активних сполук із біомаси *Auricularia auricula-judae*. В результаті проведених досліджень встановлено, що екстракт отриманий за участі буфера володіє кращими антибактеріальними властивостями.

Іншими дослідниками [23] порівняно антибактеріальні властивості різних екстрактів двох базидіоміцетів: *Auricularia spp.* та *Termitomyces spp.* Для проведення досліджень було використано наступні екстрагенти: хлороформ, 70 % етанол та дистильована вода. Етилові та водні екстракти *Auricularia spp.* проявляли значно сильніші антибактеріальні властивості, ніж хлороформний, тоді як для *Termitomyces spp.* спостерігалася протилежна ситуація.

Плодові тіла іншого макроміцету, *Stereum ostrea*, екстрагували ацетоном, етанолом та дистильованою водою. Для отриманих екстрактів проводили визначення діаметрів зон затримки росту бактеріальних тест-культур та досліджували мінімальні

інгібуючі концентрації. Ацетоновий, етиловий і водний екстракти *S. ostrea* демонстрували максимальні зони інгібування 19,17 мм, 12,67 мм і 10,17 мм відповідно відносно грампозитивної *Bacillus subtilis*, тоді як МІК усіх екстрактів були приблизно однаковими та знаходилися у межах 10-30 мкг/мл відносно різних бактеріальних культур [24]. Достатньо добре вивчено антибактеріальні властивості плодових тіл двох інших представників базидієвих грибів: *Agaricus bisporus* та *Trametes gibbosa*. Метиллові екстракти проявляли високе пригнічення росту бактерій, зони інгібування *Microsporum gypseum*, *Malassezia furfur* та *Ustilago maydis* для обох видів були у межах 19 – 22 мм [25]. У роботі [26] здійснено визначення антибактеріальної активності фенольних сполук виділених із біомаси *Trametes polyzona*. Вплив фенольних сполук відрізнявся за своїми ступенем пригнічення *Klebsiella pneumoniae*, максимальна зона інгібування становила 20,94 мм. Це однозначно вказує на те, що фенольні сполуки в *T. polyzona* мають сильну антибактеріальну дію.

При встановленні антибактеріальних властивостей метилових та етилових екстрактів *Termitomyces robustus* та *Lentinus squarrosulus* було відзначено, що вони є активними відносно грамнегативних бактерій, але їх активність була меншою порівняно із застосуванням контрольного препарату – стрептоміцину сульфату. Однак авторами статті відмічається, що для досліджених видів етанольні екстракти проявляли вищу антибактеріальну активність порівняно з метанольними. Для отриманих екстрактів було проведено визначення вмісту білків, клітковини, натрію, магнію, кальцію, цинку, заліза, купруму, фосфору, мангану, свинцю, ртуті, вітамінів А, В1, С та Е [27].

Дослідниками [28] було отримано етилові екстракти базидіоміцетів та перевірено їх на антибактеріальні властивості по відношенні до клінічно відібраних штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій. Автори роботи також спробували ввести отриманні екстракти до складу косметичного крему. У результаті такого експерименту було відзначено, що втрати біологічно активних речовин були мінімальними, але мінімальні інгібуючі концентрації збільшилися у 10 разів. Іншими науковцями [29] було здійснено тестування з визначення антибактеріальної

активності тридцяти одного польського гриба. Встановлено, що *Hyphodontia paradoxa* є найбільш активним грибом по відношенні до грампозитивних бактерій, із мінімальними значеннями МІК від 0,156 до 0,625 мг/мл, тоді як *Fomitopsis pinicola* продемонструвала сильну активність щодо грамнегативних бактерій із значеннями МІК від 0,625 до 2,5 мг/мл. Як правило, спостерігалася дещо вища активність грибів щодо грампозитивних, ніж щодо грамнегативних штамів, що пояснюється різницею у будові клітинних стінок таких бактерій.

У статті [30] досліджено антибактеріальну активність водного екстракту *Termitomyces clypeatus* методом дифузії в агар. Метою іншого дослідження [31] було встановити, якою буде антибактеріальна активність етилового екстракту *Laricifomes officinalis* за умови, що тривалість екстрагування становитиме 1 рік, зважаючи на структуру плодових тіл даного виду, що належить до дереворуйнівних грибів. Існує припущення, що така тривалість екстрагування сприятиме кращому виділенню антибактеріальних речовин із плодових тіл *L. officinalis*. Результати проведених досліджень є досить перспективними, однак така технологія володітиме певними недоліками при промисловій реалізації.

Для визначення антибактеріальних властивостей *Cerrena unicolor* проводилося культивування у ферментері об'ємом 2,5 л за температури 26 °С з використанням оптимізованого середовища Лінденберга та Холма. Після культивування, яке тривало 10 діб задля утворення достатньої кількості вторинних метаболітів, культуральну рідину та біомасу центрифугували із метою розділення на високомолекулярні та низькомолекулярні фракції. Для високомолекулярної фракції попередньо уже було досліджено антибактеріальні та протипухлинні властивості. У складі низькомолекулярної фракції встановлено наявність полісахаридів, білків та фенолів. Результатом проведених досліджень є те, що отримані низькомолекулярні фракції проявляли сильніші антибактеріальні властивості по відношенні до грампозитивних та грамнегативних бактеріальних культур, порівняно із високомолекулярною фракцією [32].

Іншими науковцями [33] здійснено поверхневе культивування *Coriolus versicolor* на поживному середовищі із дубової тирси, пшеничної соломи та

пшеничних висівок у співвідношенні 5: 3: 2. Вирощування проводили протягом 20 діб при 20 ± 2 °C. Отриману біомасу грибів висушували та перетворювали у порошок для подальшого екстрагування метанолом. У приготованому екстракті визначали вміст вуглеводів, насамперед глюкозів, білків, ліпідів, фенольних сполук та флавоноїдів. У результаті встановлення антибактеріальних властивостей помічено помірне пригнічення росту грамнегативних бактерій та сильне пригнічення росту грампозитивних бактерій. Дослідниками було встановлено концентрацію метилового екстракту, необхідну для повного пригнічення росту бактерій. Основними компонентами метилового екстракту виступали фенольні речовини та полісахариди. Дослідження морфолого-культуральних властивостей інгібованих бактерій показало, що застосування досліджуваного екстракту призводить до зміни морфології бактеріальних культур. Компоненти оболонки бактеріальних клітин були деформовані та зруйновані порівняно із початковою формою, а внутрішньоклітинні структури були дезорганізовані. Спостерігалось також повне руйнування клітинних оболонок. Припускається, що метиловий екстракт *C. versicolor* діє на пептидоглікан муреїн та унеможливорює поділ клітин (саме у фазі формування клітинних стінок). Це підтверджується даними експериментів, оскільки грампозитивні бактерії зазнавали більшого інгібування порівняно із грамнегативними. Проаналізувавши ушкодження бактеріальних клітин та аналогічні дослідження інших науковців, дослідники припускають, що основною мішенню метилового екстракту *C. versicolor* було не порушення цитоплазматичної мембрани, а пошкодження клітинної оболонки, тоді як основним компонентом, що зумовлюють антибактеріальні властивості, є фенольні сполуки.

Для отримання біомаси *Ganoderma australe* для вивчення антибактеріальних властивостей використовували два рідких поживних середовища: картопляно-декстрозне та середовище із солодовим екстрактом. Культивування проводили при перемішуванні 150 об / хв та температури 30 ° C протягом 14 днів. Отриману біомасу екстрагували етилацетатом. Авторами не помічено суттєвої різниці між антибактеріальними властивостями за умови вирощування даної культури базидієвого гриба на різних поживних середовищах. Крім впливу середовища

культивування на антибактеріальні властивості, вченими також досліджено вплив рН, температури на кількість утвореної біомаси [34]. На картопляно-декстозному середовищі також культивується *Ganoderma lucidum*. Водні, гексанові, хлороформні, метилові та етилові екстракти біомаси даного виду володіють антимікробною дією. Максимальна антибактеріальна активність *G. lucidum* відзначена для метилового екстракту з найвищою зоною пригнічення *Pseudomonas aeruginosa* ($19,5 \pm 2,6$ мм), *E. coli* ($19,3 \pm 0,4$), *Salmonella typhimurium* ($17,6 \pm 1,2$), *Streptococcus pyogenes* ($16,8 \pm 0,9$), тоді як мінімальна бактерицидна концентрація даного екстракту становила 266 - 383 мг/мл [35].

Вивчено антибактеріальні властивості плодових тіл та вегетативного міцелію, отриманого культивуванням на рідкому та агаризованому картопляно-декстозному середовищі базидіоміцета *Ganoderma boninense* [36]. Для екстракції було використано 5 розчинників: воду, метанол, ацетон, гексан та хлороформ. Найбільше метаболітів містилося у метилових екстрактах та у водному екстракті біомаси отриманої при глибинному культивуванні. Алкалоїди не були виявлені в жодному із отриманих екстрактів, проте вони містили велику кількість фенольних сполук, стероїдів, терпеноїдів та сапонінів. Хлороформні екстракти з міцеліальних мас, отриманих поверхневим та глибинним культивуванням, характеризувалися найбільшим інгібуванням росту шести культур грампозитивних та грамнегативних бактерій. Екстракт біомаси, отриманої культивуванням на картопляно-декстозному агаризованому середовищі, був найкращим джерелом антибактеріальних та інших біологічно активних речовин через його відносно вищий розподіл вторинних метаболітів і ширший спектр антибактеріальної активності.

Біомасу макроміцету *Emericella qaudrilineata*, культивованого на рідкому картопляно-декстозному середовищі з 1% крохмалю протягом 25 діб, екстрагували органічними розчинниками із подальшим концентруванням [37]. Згідно проведеної авторами публікації газової хроматографії та мас-спектроскопії встановлено, що сполуками, які проявляють антибактеріальні властивості отриманих екстрактів є бензилбензоати. Це перше повідомлення у літературі, пов'язане із антибактеріальною активністю базидієвих грибів, викликаною наявністю бензилбензоатів.

Для отримання екстрактів із антибактеріальними властивостями дослідники часто використовували ліофільно висушену біомасу базидіоміцетів, проте ключовим моментом визначення наявності антибактеріальних властивостей є використання вірного екстрагента. Зокрема встановлено, що при екстрагуванні хлороформом та n-гексаном сухої біомаси одного і того ж гриба *Tapinella atrotomentosa*, встановлено більший спектр антибактеріальної дії для хлороформного екстракту [38].

Ірландськими дослідниками вивчався потенціал 23 базидієвих грибів відносно *Mycobacterium abscessus*. У роботі було використано вільно зростаючі представники відділу *Basidiomycota* з природних місць існування, а саме з лісових масивів Північної Ірландії. Для об'єктів досліджень наведено концентрацію екстракту, що використовується в дослідженнях антимікробної чутливості, таксономічні статуси, місце існування, тип живлення. Найбільше інгібуванням даної бактерії було характерним для грибів *Meripilus giganteus* (33,6 мг/мл), *Hygrocybe nigrescens* (38,5 мг/мл) та *Hypholoma fasciculare* (25,3 мг/мл). Загалом усі досліджені макроміцети показали різне пригнічення досліджуваних ізолятів *M. abscessus*, за винятком *Russula nigricans* [39].

Індійськими науковцями досліджувалися антибактеріальні властивості *Lentinus tigrinus*, *Fomitopsis pinicola*, *Inonotus hispidus* та *Ramaria formosa*. Біомасу екстрагували трьома розчинниками: етилацетатом, метанолом та водою. Етилацетатні та метилові екстракти проявляли антибактеріальну активність відносно грампозитивних та грамнегативних бактерій, на відміну від водних. Висока антимікробна активність етилацетатних та метилових екстрактів, порівняно із водними, можна пояснити тим, що більшість антимікробних молекул нерозчинні у воді та посиленням дифузійності синтезованих сполук в органічних розчинниках. Показано відмінності у показниках МПК для різних екстрактів, визначених для ряду тест-культур [40].

У статті [41] проведено дослідження із визначення мінімальної інгібуючої концентрації та мінімальної бактерицидної концентрації антибактеріальних сполук мікоризних грибів по відношенню до різних культур бактерій. Ізольовані культури грибів вирощували на модифікованому рідкому середовищі Мелін-Норкранса. У

екстракті досліджували наявність таких біоактивних вторинних метаболітів, як алкалоїди, флавоноїди, феноли, сапоніни, стероїди, серцеві глікозиди, дубильні речовини та терпеноїди. За результатами досліджень не було виявлено лише стероїди та дубильні речовини. Варто також відмітити, що дослідниками не було встановлено, які вторинні метаболіти відповідають за антибактеріальну активність досліджуваних базидієвих грибів. Іншими науковцями [42] проведено культивування штамів базидіоміцетних грибів на рідкому середовищі із дріжджовим та солодовим екстрактами з подальшим екстрагуванням етилацетатом культуральної рідини та біомаси для вивчення антибактеріальних властивостей стосовно різних культур мікроорганізмів.

Узагальнену інформацію, яка характеризує вплив умов одержання сполук з антибактеріальною активністю базидіоміцетного походження, наведено у таблиці 1.1. Аналізуючи наведені у ній дані можна відмітити, що у більшості випадків для екстрагування використовують або метанол або етанол. У досить малій кількості досліджень використовується декілька екстрагентів, які мають різні розчинні властивості. Хоча, це може сприяти не зовсім вірним результатам досліджень, проте не варто забувати, що про антибактеріальні властивості грибів відомо досить давно, тому цілком можливо, що в деяких дослідженнях було використано найбільш оптимальний варіант екстрагента. Цікавими є дослідження, спрямованні на визначення впливу тривалості екстрагування на антибактеріальні властивості, проте їх досить мала кількість. У більшості експериментів для екстракції біологічно активних речовин використовується біомаса грибів, це дозволяє зробити припущення, що такі сполуки є внутрішньоклітинними метаболітами.

Проаналізувавши дані, наведені у табл. 1.1, можна визначити, що представниками відділу *Basidiomycota*, які володіють найкращими антибактеріальними властивостями та мають найсуттєвіший потенціал як перспективні джерела виділення нових антибактеріальних препаратів, є гриби роду *Pleurotus*, зокрема види *P. florida*, *L. officinalis*, *P. ostreatus* та *P. sajor-caju*.

Характеристика екстрактів представників відділу *Basidiomycota* із антибактеріальними властивостями

№, n/n	Представник відділу <i>Basidiomycota</i>	Умови культивування: тривалість, використаний субстрат	Використані екстрагенти	Бактеріальні тест-культури	Метод проведення досліджень	Встановлена антибактеріальна властивість	Використана література
1	<i>Pleurotus florida</i>	Субстрат – кавові відходи, поверхневе культивування, температура 25 °С протягом 14 доби	Метанол, етанол, хлороформ, діетиловий ефір	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Vibrio cholera</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Streptococcus sp.</i>	Метод дифузії в агар	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 23 мм по відношенні до <i>Streptococcus sp.</i> та 4 мм проти <i>V. parahaemolyticus</i> – етиловий екстракт.	[8]
2	<i>Pleurotus sajor-caju</i>	Субстрат – рисова солома, поверхневе культивування, температура 25-30 °С протягом 21 доби	Метанол	<i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>	Метод дифузії в агар	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 29 мм по відношенні до <i>Salmonella typhimurium</i> та 18 мм – <i>Bacillus cereus</i>	[12]
3	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Субстрат – зерно пшениці, поверхневе культивування, температура 22°С протягом 21 доби	Метанол, етанол, дистильована вода	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Bacillus thuringiensis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Salmonella enterica</i>	Метод дифузії в агар	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 25 мм по відношенні до <i>S. aureus</i> та 8 мм проти <i>B. megaterium</i> і <i>S. enterica</i>	[13]
4	<i>Pleurotus eryngii</i>	Використано ліофільно	Етанол	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> var <i>spizizinii</i> , <i>Enterococcus</i>	Метод дифузії в агар	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 20 мм по	[14]

Продовження табл. 1.1

		висушені плодові тіла		<i>faecalis, P. aeruginosa</i>		відношенні до <i>B. subtilis</i> та відсутність пригнічення <i>P. aeruginosa</i>	
5	<i>Agaricus brunnescens</i>	Використано висушені плодові тіла	Хлороформ, ацетон, метанол	<i>B. subtilis, S. aureus, Listeria monocytogenes, Streptococcus pyogenes, E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, Proteus vulgaris, Salmonella enteritidis</i>	Метод мікророзведень	Максимальна та мінімальна МІК: 39 мкг/мл по відношенні до культур <i>S. aureus, L. monocytogenes</i> та 625 мкг/мл – <i>B. subtilis</i>	[16]
6	<i>Boletus edulis</i>	Використано висушені плодові тіла	Дистильована вода	<i>E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae, S. aureus, Acinetobacter baumannii</i>	Метод дифузії в агар	Бактеріостатична дія	[17]
7	<i>Auricularia auricula-judae</i>	Використано висушені плодові тіла	Ацетон	<i>S. aureus, B. subtilis, E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae</i>	Метод мікророзведень	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 2,5 мкг/мл по відношенні до <i>E. coli</i> та 5 мкг/мл – <i>K. pneumoniae</i>	[22]
8	<i>Termitomyces clypeatus</i>	Використано висушені плодові тіла	Дистильована вода	<i>Pasteurella multocida, метицилін чутливий S. aureus, E. coli, Enterobacter aerogenes, Salmonella typhi</i>	Метод дифузії в агар	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 10,5 мм по відношенні до <i>S. aureus</i> , та 2,8 мм – <i>S. typhi</i>	[30]
9	<i>Laricifomes officinalis</i>	Використано висушені плодові тіла	Етанол	<i>K. pneumoniae, Bacillus thuringiensis, Enterobacter aerogenes, S. aureus</i>	Метод дифузії в агар	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 27 мм по відношенні до <i>S. aureus</i> , та 13 мм – <i>B. thuringiensis</i>	[31]
10	<i>Coriolus versicolor</i>	Субстрат – дубова тирса, пшенична солома та пшеничні висівки,	Метанол	<i>E. coli, Salmonella ser. Enteritidis, Shigella sonnei, Yersinia enterocolitica, Proteus hauseri, S. aureus,</i>	Метод мікророзведень	Максимальна та мінімальна МІК: 0,625 мг/мл по відношенні до культур <i>S. epidermidis</i> та 20 мг/мл – <i>L. monocytogenes</i>	[33]

Закінчення табл. 1.1.

		поверхнєве культивування, температура 20 ±2 ° С протягом 20 дїб		<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Bacillus cereus</i>			
11	<i>Ganoderma australe</i>	Субстрат - картопляна-декстроза, глибинне культивування при температурі 30 ° С протягом 14 днів	Етилацетат	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>	Метод дифузії в агар	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 1,2 мм по відношенні до <i>M. luteus</i> , та відсутність інгібування <i>E. coli</i> та <i>P. aeruginosa</i>	[34]
12	<i>Tapinella atrotomentosa</i>	Використано ліофільно висушені плодові тіла	Метанол, н-гексанол, хлороформ, вода	<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Str. pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Метод дифузії в агар	Максимальна та мінімальна зона інгібування: 12 мм по відношенні до <i>M. catarrhalis</i> , та відсутність інгібування <i>E. coli</i> та <i>P. aeruginosa</i>	[38]

Аналіз останніх наукових публікацій дозволив зробити висновки, що значна частина досліджень спрямована на визначення того, які саме сполуки, синтезовані базидієвими грибами, спричиняють антибактеріальний вплив. Саме тому більшість вчених проводить дослідження із визначення вмісту білкових та вуглеводних сполук, терпенів, флавоноїдів, фенольних сполук у грибних екстрактах. Проте такі дослідження ускладнені тим, що антибактеріальні властивості досить часто відрізняються у представників одного роду, а іноді навіть і виду базидіоміцетів. Свої корективи у визначення антибактеріальних сполук, можливо, вносить також склад середовища та спосіб культивування грибних культур, але наразі це питання вивчено недостатньо. Однак, у літературі вже повідомляється про залежність прояву антибактеріальних властивостей від методу екстрагування.

Таким чином, переважна більшість біологічно активних з'єднань базидієвих грибів із антибактеріальними властивостями ще залишається неідентифікованими, і, можливо, у цих молекулах полягають основи їх наступного фармацевтичного використання.

1.2. Біологічно активні речовини з антибактеріальними властивостями базидієвих грибів

Оскільки про антибактеріальні властивості базидіоміцетів відомо давно значна кількість досліджень спрямована на дослідження та визначення сполук базидіоміцетного походження із антибактеріальними властивостями. Основні компоненти клітин базидіоміцетів відомі давно. Дослідниками припускається, що лише незначна кількість первинних метаболітів володіє антибактеріальними властивостями, а основними компонентами з антибактеріальними властивостями є вторинні метаболіти, саме тому у більшості випадків накопичення антибактеріальних властивостей пов'язане із тривалістю культивування.

У роботі [22] встановлено, що екстракти, отримані із біомаси *Auricularia auricula-judae*, відповідно до проведеного науковцями аналізу, містять вуглеводів (43,15 %; 38,30 %), білків (23,75 %; 23,75 %), флавоноїдів (1,20 %; 0,80 %), алкалоїдів (0,60 %; 1,60 %), сапонінів (6,00 %; 2,40 %), танінів (1,65 %; 1,57 %), золи (12,40 %;

10,40 %), вологи (6,00 %; 6,00 %), ліпідів (6,00 %) та клітковини (8,70 %; 6,45 %) для екстрактів отриманих із використанням буфера Трис та води, відповідно. Проте, авторами статті не досліджено вплив окремо виділених компонентів на антибактеріальну активність даного макроміцету.

Оскільки вторинні метаболіти базидіоміцетів дослідженні менше ніж первинні, у більшості досліджень, присвячених встановленню антибактеріальних властивостей базидіоміцетів, присутні дослідження структури та компонентного складу екстрактів, які проявляють антибактеріальні властивості. Зокрема у статті [37] після встановлення антибактеріальних властивостей для різних фракцій хлороформного екстракту *Emericella quadrilineata*, розділених за допомогою тонкошарової хроматографії, проводили ідентифікацію виділених сполук. Фракція, виділена за допомогою екстрагента толуолу, була оцінена методом газової хроматографічної мас-спектроскопії, що дозволило виявити бензилбензоат (27,3%), бензальдегіддиметилацеталь (15,04%) та бензойну кислоту (17%) як основні з'єднання, які проявляють антибактеріальні властивості. З'єднання бензойної кислоти, виділене за допомогою ТШХ, демонструвало 18-міліметрову зону інгібування грампозитивної бактерії *Staphylococcus aureus* порівняно з 25 мм у толуольному екстракті та 15-міліметрову зону інгібування грамнегативної *Aeromonas hydrophilla* порівняно з 20-міліметровою зоною для толуольного екстракту.

У дослідженні [43] описано одержання полісахаридів із біомаси макроміцета *Flammulina velutipes* та дослідження антибактеріальних властивостей як окремо виділених полісахаридів FVP (*Flammulina velutipes* Polysaccharides), так і їх комплексу, який складався із виділених полісахаридів та заліза. Дослідниками виділено два різних полісахариди, які крім антибактеріальних властивостей володіють сильним антиоксидантним впливом. Авторами роботи встановлено, що виділені полісахариди у комплексі із залізом (FVP-Fe) мають вищу антимікробну активність, порівняно із самими полісахаридами, стосовно таких мікроорганізмів як *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*. Варто відмітити, що у комплексі з залізом відбувається посилення антибактеріальних властивостей тоді, як відмінності у антифунгальних властивостях FVP та FVP-Fe практично відсутні.

Біологічно активні речовини полісахаридної природи із антибактеріальними властивостями також виділені у *Pleurotus sajor-caju*. Виділений полісахарид у різних концентраціях випробовували на антибактеріальні властивості по відношенню до мультирезистентної *Salmonella typhi*. У результаті проведених газової хроматографії та мас-спектроскопії встановлено цілий ряд сполук, проте автори роботи не досліджували антибактеріальні властивості виділених біологічно активних сполук, за винятком полісахаридів. При застосуванні отриманих полісахаридів у концентрації 6,5 мкг/мл спостерігалася найвища антибактеріальна активність, тоді як із збільшенням даної концентрації спостерігалася зменшення антибактеріальних властивостей [44].

Антибактеріальними властивостями, крім полісахаридів, також володіють поліфенольні сполуки базидієвих грибів. Так при дослідженні поліфенольних сполук, виділених із біомаси *Inonotus sanghuang*, було встановлено, що вони володіють антиоксидантною, протипухлинною та антибактеріальною дією. Дослідниками виділено та ідентифіковано 6 різних поліфенолів: рутин, хлорогенова кислота, кверцитрин, ізорамнетин, кверцетин та ікарисид II. Дані речовини були отримані із етилацетатного екстракту *I. sanghuang* [45].

Антибактеріальні властивості *Ganoderma lucidum* також зумовлені полісахаридом (1,3)- β -D-глюканом. Даний полісахарид отримують культивуванням *G. lucidum* у ферментері з перемішувальним пристроєм з подальшим екстрагуванням з міцеліальної маси. β -D-глюкан та його сульфатовані похідні володіють антибактеріальними та слабкими цитотоксичними властивостями. Дослідниками встановлено елементарний вміст отриманих сполук та наведено їх коротку характеристику [46].

У дослідженні [47] було виділено полісахариди та терпеноїди із плодових тіл трьох базидіоміцетних грибів: *Coltricia perennis*, *Onnia tomentosa* та *Polyporus mori*. Виділені метаболіти перевіряли на антибактеріальні властивості стосовно різних тест культур. У результаті досліджень вченими відмічено, що найбільша антибактеріальна властивість серед терпеноїдів була властива для виділених із *C. perennis*, та була більшою за зони інгібування, які спостерігали при використанні ампіциліну ($25 \pm 2,4$

мм та $20 \pm 1,2$, відповідно) щодо золотистого стафілокока. Також кращими антибактеріальними властивостями, ніж ампіцилін, володіють терпеноїди виділені із *O. tomentosa*. У результаті дослідження відмічено, що терпеноїди володіють кращими антибактеріальними властивостями порівняно із полісахаридами, виділеними із біомаси одних макроміцетів.

Антибактеріальними властивостями також володіє хітозан (полі-N-ацетил-D-глюкозамін), виділений із біомаси *G. lucidum*. Із біомаси базидієвих грибів хітозан можна виділити двома способами: хімічним та ферментним. Виділений різними способами грибний хітозан порівнювали із хітозаном, виділеним із панцирів креветок, за рядом ознак (молекулярна маса, вміст золи та інше). Крім того, дослідниками проведено порівняння змін антибактеріальних та антиоксидантних властивостей хітозану залежно від умов отримання. У результаті було встановлено, що хітозан, отриманий ферментним способом із біомаси макроміцету, характеризувався кращою антиоксидантною та антибактеріальною властивостями [48]. У екстрактах біомаси *G. lucidum* також встановлено наявність білків, глікозидів, сапонінів, терпеноїдів та фенольних сполук [49]. Португальськими дослідниками було встановлено присутність p-гідроксибензойної і коричної кислот, а також їх захищених глюкуропохідних у метилових екстрактах ліофільно висушених плодових тіл *G. lucidum*. МІК отриманих сполук перевищували МІК метилового екстракту та були більшими порівняно із комерційними антибіотиками (стрептоміцином, ампіциліном). Корична кислота була активною відносно всіх тестованих бактерій з МІК 0,003-0,03 мг/мл і МБК (мінімальною бактерицидною концентрацією) 0,007-0,06 мг/мл. Більшість досліджуваних бактерій були чутливими до p-гідроксибензойної кислоти, але *E. coli* та *Listeria monocytogenes* були найбільш стійкими. Глюкуропохідна p-гідроксибензойної кислоти також виявляла антибактеріальну активність щодо всіх досліджуваних бактерій з МІК 0,007-0,03 мг/мл і МБК 0,015-0,06 мг/мл [50].

У іншому дослідженні [51] було здійснено аналіз метаболітів *Tapinella atrotoomentosa*. Серед виділених метаболітів ідентифіковано: осмундалактон, 5-гідроксигекс-2-ен-4-олід, спіроментин С та спіроментин В (рис. 1.1). Дані сполуки

проявляють антибактеріальні властивості по відношенні до різних резистентних до комерційних антибіотиків бактеріальних тест-культур.

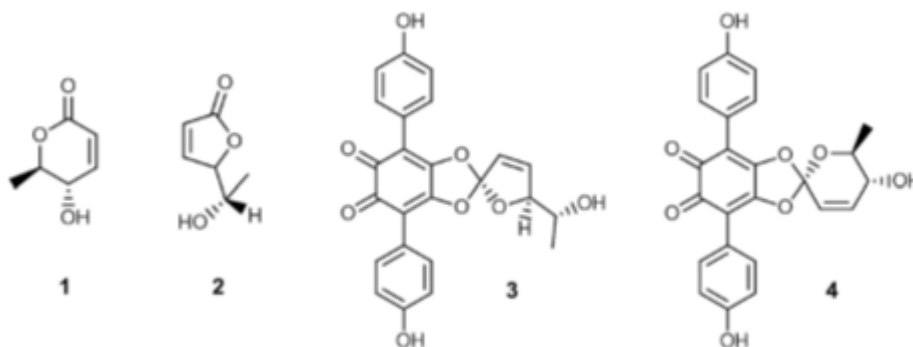


Рис. 1.1. Структурні компоненти виділені із екстрактів *T. atrotomentosa*: 1 – осмундалактон; 2 – 5-гідроксигекс-2-ен-4-олід; 3 – спіроментин С; 4 – спіроментин В [51].

Активно досліджуються антибактеріальні речовини і такого базидіоміцета як *Ganoderma pfeifferi*. У статті [52] із *G. pfeifferi* одержано фарнезилгідрохінон, який раніше було виділено із рослин та морських організмів (губок та водоростей). Також при екстракції плодових тіл було виділено декілька видів ганоміцинів. Антибактеріальні властивості отриманих сполук перевіряли методом дифузії в агар по відношенню до різних штамів грампозитивної *S. aureus*. Отримані результати досить різняться навіть для однієї виділеної речовини відносно різних штамів бактеріальної тест-культури, зокрема більшість речовин проявляли слабкі або помірні інгібуючі активності відносно окремих штамів бактеріальної тест-культури. Іншими дослідниками [53], які теж досліджували антибактеріальні метаболіти *G. pfeifferi* встановлено, що антибактеріальним властивостями володіють леткі жирні кислоти (рис. 1.2.), значну частину яких становить 1-октен-3-ол. Аналіз антибактеріальних властивостей отриманих летючих сполук у порівнянні із комерційними антибіотиками проявляв активність на рівні із ними та перевищував ефективність антибіотиків у окремих випадках.

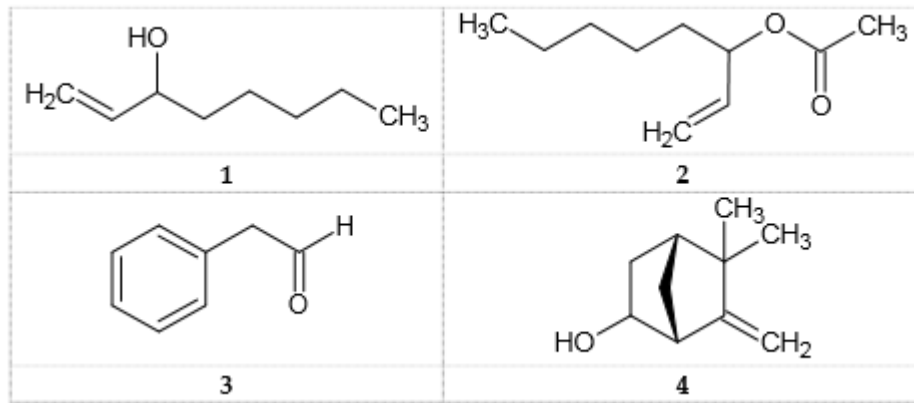


Рис. 1.2. Структури летких сполук, ідентифіковані з екстрактів *G. pfeifferi*. 1: 1-октен-3-ол; 2: 1-октен-3-ол ацетат; 3: Фенілацетальдегід; 4: 6-Камфенол [53].

У статті [54] повідомляється, що з міцеліальної маси *Laetiporus sulphureus*, *Fomes fomentarius* та *Fistulina hepatica* було виділено каротиноїди, які володіють антибактеріальними властивостями. Науковцями було модифіковано глюкозо-пептонне середовище для культивування усіх трьох видів із накопиченням максимальної кількості каротиноїдів. Особливою умовою для отримання максимальної кількості препаратів каротиноїдів є дотримання температури екстракції на рівні 60 °С. Отримані препарати каротиноїдів не зазнали впливу видової приналежності та демонстрували активність і до грампозитивних і до грамнегативних бактеріальних тест-культур. Оцінка зон затримання росту тест-культур для водного екстракту каротиноїдів показала, що активність порівнянна з дією 1% водного розчину сангвіритрину, і перебуває на рівні 15,7–32,1 мм.

Активно досліджуються метаболіти представників родів *Coprinopsis*, *Coprinus*, *Coprinellus*. Зокрема встановлено, що при культивуванні базидіоміцета *Coprinus quadrididus* на картопляно-декстрозному середовищі протягом 14 днів. Із отриманої культуральної рідини виділяли біологічно активні сполуки, спершу екстрагуванням із наступною ідентифікацією за допомогою ВЕРХ та мас-спектроскопії. Отримані таким чином метаболіти ідентифікували за допомогою ЯМР спектроскопії. Для окремо виділених фракцій проводили визначення антибактеріальних властивостей. Хоча було отримано 5 різних метаболітів,

ідентифікувати вдалося лише 3 з них: димерний сесквітерпеновий бовістол В, бовістол D та сесквітерпеновий мономер строссмайерину (див. рис. 1.3.).

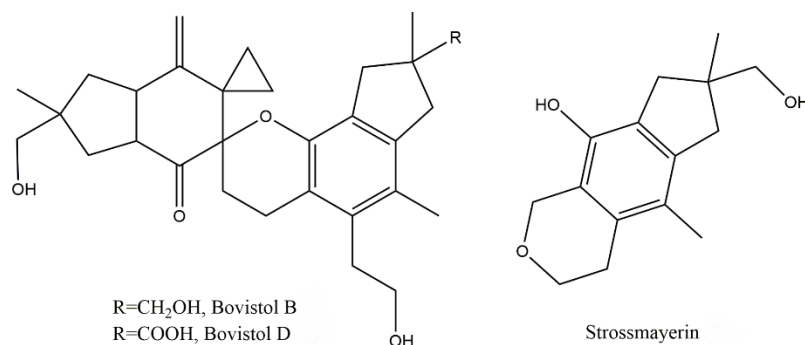


Рис. 1.3. Структури бовістола В, D та строссмайерину [55].

Крім ідентифікації сполук, які володіють антибактеріальними властивостями, дослідниками також було досліджено способи біосинтезу цих сполук. Хоча активність отриманих сполук досліджували відносно грампозитивної *Bacillus subtilis* та грамнегативної *Escherichia coli*, інгібування відбувалося лише відносно *B. subtilis* (діаметри зон затримки росту знаходилися у межах від 10 до 17 мм, залежно від досліджуваних сполук) [55].

Характеристика хімічної будови та антибактеріальних властивостей біологічно активних сполук, синтезованих базидіоміцетами, наведено у табл. 1.2. Проаналізувавши сучасну літературу можна відмітити, що хімічна природа сполук, які володіють антибактеріальними властивостями, є досить різноманітною: полісахариди, фенольні сполуки, терпеноїди, каротиноїди, леткі сполуки та інші. Для деяких видів грибів виділяють відразу декілька метаболітів, які володіють антибактеріальними властивостями. Отримані дослідниками результати є досить перспективними, оскільки деякі виділені сполуки володіють вищою антибактеріальною активністю, ніж комерційні антибіотики. Проте варто відзначити, що не у всіх дослідженнях вказано концентрацію синтезованих базидієвими грибами біологічно активних речовин, яка є досить важливим фактором для встановлення перспектив використання тієї чи іншої сполуки. Тож цілком можливо, що спрямування наступних досліджень полягатиме у встановлення технологій виділення та очищення таких речовин.

Характеристика антибактеріальних властивостей БАР виділених із базидіоміцетних грибів

№	Представник відділу Basidiomycota	Біологічно активна речовина (БАР) з антибактеріальними властивостями	Вміст БАР з антибактеріальними властивостями	Бактеріальні тест-культури	Зони інгібування бактеріальних тест-культур (мм)	Використана література
1	<i>Flammulina velutipes</i>	Полісахариди	2,29 г/л	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	15.45 та 13.07 11.87 та 12.29 13.91 та 12.45	[43]
2	<i>Pleurotus sajor caju</i>	Полісахариди	-*	мультирезистентна <i>Salmonella typhi</i>	15	[44]
3	<i>Inonotus sanghuang</i>	Фенольні сполуки (рутин, хлорогенова кислота, кверцитрин, ізорамнетин, кверцетин, ікарисид II)	мг/кг АСБ: 168.93±13.85 2435.25±26.54 148.82±0.45 78.56±7. 113.94±2.61 73.02±3.07	<i>St. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Bacillus cereus</i>	23.1±0.14 10.7±0.08 17.1±0.07	[45]
4	<i>Ganoderma lucidum</i>	Сульфатовані похідні β-D-глюкан	1,4 г	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>St. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>E. coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Shigella sonnei</i>	23 ± 2.8 27 ± 1.5 26 ± 1.0 30 ± 1.0 34 ± 3.2 32 ± 1.0 25 ± 2.6	[46]
5	<i>Coltricia perennis</i>	Полісахариди, терпеноїди	-	<i>St. aureus</i> , <i>Micrococcus roseus</i> , <i>Bacillus brevis</i> , <i>E. coli</i> <i>Ralstonia solanacearum</i>	25± 2.4 20±1.9 18±1.8 22±2.3 17±1.1	[47]

Продовження табл. 1.2

6	<i>Onnia tomentosa</i>	Полісахариди, терпеноїди	-	<i>St. aureus</i> , <i>Micrococcus roseus</i> , <i>Bacillus brevis</i> , <i>E. coli</i> <i>Ralstonia solanacearum</i>	22±2.5 14±1.9 16±1.8 20±2.0 17±2.0	[47]
7	<i>Ganoderma lucidum</i>	Хітозан	115.8 ± 0.7 мг/г АСБ	<i>St. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	МІК 2,5 мг/мл 2,5 мг/мл	[48]
8	<i>Tapinella atrotomentosa</i>	осмундалактон, 5-гідроксигекс-2-ен-4-олід, спіроментин С, спіроментин В	-	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>E. coli</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>St. aureus</i>	МІК 20 мкг/мл 10 мкг/мл 50 мкг/мл 250 мкг/мл	[51]
9	<i>Laetiporus sulphureus</i> Ls-08	каротиноїди	6,24 ± 0,07 г/кг міцелію	<i>St. aureus</i> <i>E. coli</i>	24,6 ± 0,2 32,7 ± 0,4	[54]
10	<i>Fomes fomentarius</i> Ff-1201	каротиноїди	3,97 ± 0,04 г/кг міцелію	<i>St. aureus</i> <i>E. coli</i>	18,2 ± 0,2 21,6± 0,3	[54]
11	<i>Fistulina hepatica</i> Fh-18	каротиноїди	3,63 ± 0,12 г/кг міцелію	<i>St. aureus</i> <i>E. coli</i>	19,7 ± 0,1 15,8 ± 0,2	[54]

Примітка: * «-» дані не наведено.

1.3. Антибіотики базидієвих грибів та їх модифікації

Оскільки про антибактеріальні властивості базидіоміцетів відомо давно деякі представники використовуються для промислового одержання антибіотиків.

Серед комерційних антибіотичних препаратів базидіоміцетного походження найбільш поширеним у використанні є плейромутилін та його похідні. Хоча перший плейромутиліновий антибіотик був відкритий понад 60 років тому, проте використання даних антибіотиків триває лише декілька десятиліть. Два плейромутилінових антибіотика – тіамулін та валнемулін – використовуються у ветеринарних препаратах, а у 2007 році вперше було використано плейромутиліновий антибіотик ретапамулін для терапії людей. Для комерційного виробництва плейромутилінових антибіотиків використовується гриби *Clitopilus pasckerianus* та *Pleurotus mutilus*.

Варто зазначити, що не зважаючи на активне використання даних антибіотиків до них не виявлено антибіотикорезистентність. У ряді сучасних наукових публікацій розглядаються різноманітні біотехнологічні підходи щодо оптимізації технології одержання плейромутилінових антибіотиків. Для культивування *C. pasckerianus* використовується досить просте поживне середовище наступного складу (г/л): глюкоза – 50; кукурудзяний екстракт – 5; карбонату кальцію – 2; рН 6,5. Описані у статті [56] підходи спрямовані на удосконалення технології отримання плейромутиліну шляхом досягнення надекспресії генів, відповідальних за синтез даної сполуки. Дослідження взаємодії плейромутиліну із іншими комерційними антибіотиками для боротьби із захворюваннями, спричиненими антибіотикорезистентними штамми *S. aureus*, дозволили виявити, що використання комбінації тетрациклінів та плейромутилінів для боротьби із даною групою збудників може бути досить перспективним [57]. Крім того, досить активно вивчаються модифікації відомих плейромутилінів. Так у статті [58] повідомляється, що до структури плейромутиліну введено піперазин та алкіламіно- або ариламіногрупи, які дозволили отримати модифікації плейромутиліну із високою антибактеріальною активністю. Різноманіття плейромутилінових похідних наведено на рис. 1.4.

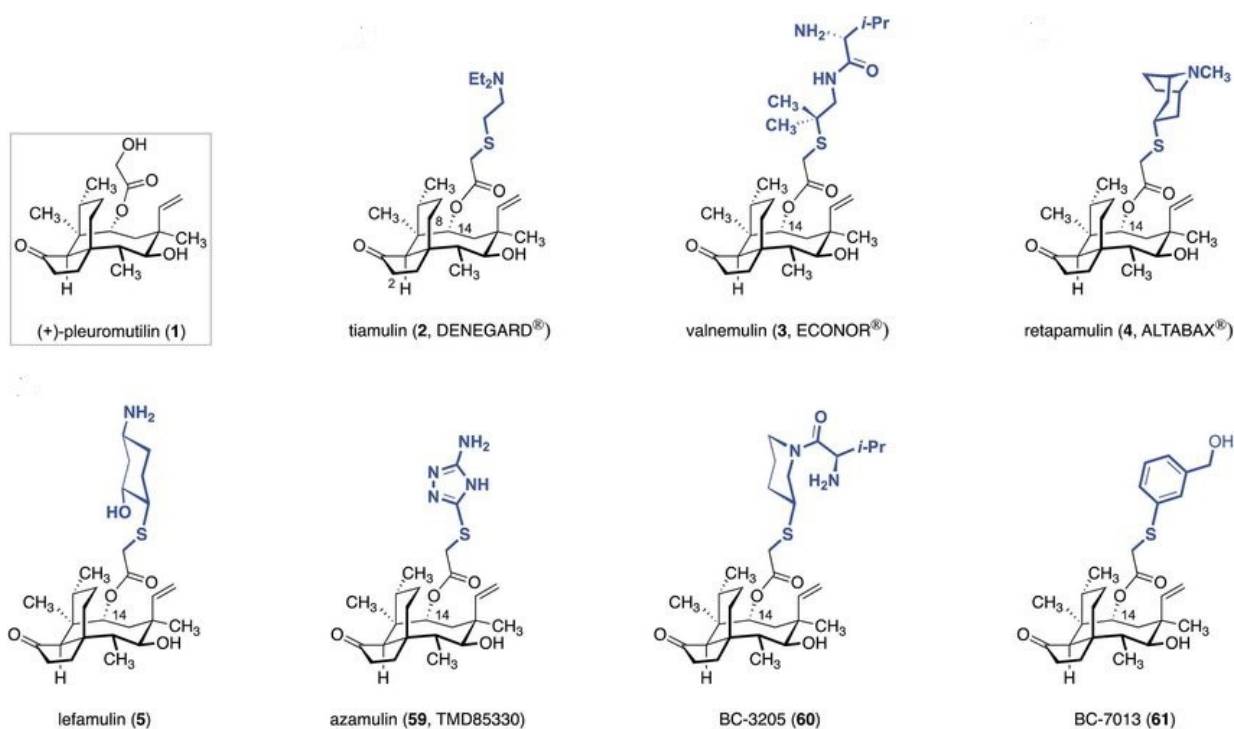


Рис. 1.4. Плеїромутилін та його похідні [58]

При сумісному культивуванні базидіоміцета *Coprinopsis cinerea* та бактерій було виявлено антимікробний пептид під назвою копсин. Характеристика антибактеріальної активності показала, що копсин специфічно зв'язується з ліпідом II-попередником пептидоглікану і, отже, заважає біосинтезу клітинної стінки. Його також можна отримати із використанням рекомбінантних дріжджів. Структуру отриманого під час культивування *C. cinerea* копсину було детально вивчено на молекулярному рівні. Також досить детально вивчено механізм дії даного антибіотика порівняно із вже відомими комерційними препаратами. Виняткова стабільність копсину і висока активність проти бактерій є важливими характеристиками для подальшого застосування в терапії інфекційних захворювань або у харчовій промисловості [59].

У статті [60] повідомляється про виділення з культури базидієвих грибів *Gytnporus sp.* ряду антибіотиків під спільною назвою гимнопалини (рис. 1.5). Антибіотики отримують у вигляді безбарвної олієподібної речовини, яка проявляє помірні антибактеріальні та цитотоксичні властивості. Дослідниками встановлено, що дані сполуки є вторинними метаболітами.

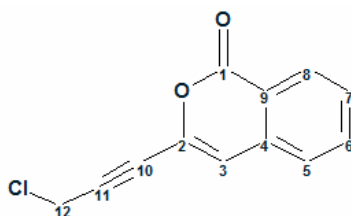


Рис. 1.5. Структура гимнопалину А [60].

Також повідомляється про виділення піридино-цітанових антибіотиків терпеноїдної природи із *Syathus* cf. *striatus*. Отримані речовини було названо піристриятинами. Піристриятини виділяють із біомаси у вигляді білого аморфного порошку. Крім піристриятинів, було також виявлено наявність антибіотика стріятину, який раніше теж було виділено при культивуванні базидіоміцета *Syathus striatus*. Отримані антибіотики проявляють активність проти грампозитивних бактерій, проте поки повідомлення про їх комерційне застосування відсутні [61].

Узагальнена інформація стосовно антибіотичних препаратів базидіоміцетного походження наведена у табл. 1.3. Аналіз сучасних літературних джерел показав доволі незначне промислове одержання та комерційне використання антибіотиків базидіоміцетного походження. Більше частину таких препаратів становлять антибіотики класу плейромутилінів та їх модифікації. Варто відмітити, що у всіх дослідженнях із отриманням таких антибіотиків використовуються схожі поживні середовища, а джерелом Карбону, як правило, є глюкоза. Усі антибіотики виділено із біомаси.

Таблиця 1.3

Антибіотичні препарати базидіоміцетного походження

№	Антибіотик	Базидіоміцет	Джерело Карбону	Умови культивування	Використана література
1	Плевромутилін	<i>Clitopilus passeckerianus</i>	Глюкоза	Температура 25 °С, рН 6,5, середовище CGC	[56]
3	Копсин	<i>Coprinopsis cinerea</i>	Глюкоза	Температура 37 °С, в темних умовах, на пластині з скляними шариками, середовище YM	[59]

2	Гимнопалини	<i>Gymnopus sp.</i>	Глюкоза	Температура 25 ° С, режим перемішування 140 об / хв, середовище УМ	[60]
4	Піристриатин	<i>Cyathus cf. striatus</i>	Глюкоза	Температура 23 ° С, режим перемішування 140 об / хв, середовище УМ	[61]

Отже, нині в усьому світі зростає небезпека поширення бактеріальних інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними видами бактерій і все гостріше постає питання пошуку нових антибактеріальних препаратів, до яких не виникає або повільно виникає резистентність. За даними аналізу наукових праць українських та закордонних дослідників, присвячених вивченню антибактеріальної активності екстрактів і біологічно активних з'єднань базидієвих грибів по відношенню до антибіотикостійких бактерій, виявлено, що багато видів базидієвих грибів і різні класи біологічно активних сполук, отримані з них, здатні ефективно інгібувати розвиток таких бактерій. До основних біологічно активних з'єднань базидіоміцетів, що проявляють антибактріальний ефект, відносять полісахариди, терпеноїди, каротиноїди, фенольні сполуки та плейромутіліни. Це свідчить про перспективність базидієвих грибів як біологічних агентів для отримання антибактеріальних антибіотиків та робить необхідним дослідження технологічних особливостей культивування базидіоміцетів для одержання таких сполук.

РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ БІОТЕХНОЛОГІЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ СПОЛУК БАЗИДІЄВИХ ГРИБІВ

Антибактеріальні сполуки, як правило містяться у біомасі базидієвих грибів, тому особлива увага при їх отриманні зосереджується на умовах культивування та виборі джерел Карбону [62-78].

Оскільки серед антибактеріальних сполук базидіоміцетних грибів найбільш вивченими є плейромутиліни, тому біотехнологічні аспекти їх отримання на даний момент вивченні найкраще. У статті [62] описано процес культивування *Pleurotus mutilus* для отримання плейромутиліну. Для отримання інокуляту та для виробничого біосинтезу використовуються різні поживні середовища. Для виробничого культивування використовується поживне середовище наступного складу (г/л): декстроза - 60, крохмаль - 30, кукурудзяний екстракт - 45 і $MgSO_4 \times 7H_2O$ - 0,38, рН 7. Після завершення промислового культивування виділення плейромутиліну проводили із культуральної рідини, тобто даний продукт є екзометаболітом. За допомогою експериментальних даних та статистичної обробки встановлено, що оптимальними умовами культивування *P. mutilus* є швидкість перемішування 240 об/хв; температура 26-27 °С. Дослідниками відмічено, що вихід цільового продукту при дотриманні оптимальних умов культивування становить $10\ 074 \pm 500$ мкг/г культуральної рідини. Проте склад даного поживного середовища мало придатний для використання у промислових умовах. Іншими дослідниками [63] було розроблено дещо змінене поживне середовище для культивування *P. mutilus* наступного складу (г/л): дріжджовий екстракт – 12,0, солодовий екстракт – 12,0, декстроза – 40,0, пептон – 20,0, рН 6,4. Культивування проводилося у ферментері об'ємом 7 л протягом 9 днів при 27 ° С зі швидкістю перемішування 240 об / хв. Основна кількість плейромутиліну синтезується у стаціонарній фазі росту. Для досягнення максимальної кількості плейромутиліну науковцями була розроблена наступна трьохетапна система культивування:

					НУХТ БТЕК 02.02.03 КР ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Бондарук С.В.			РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ БІОТЕХНОЛОГІЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ СПОЛУК БАЗИДІЄВИХ ГРИБІВ	Літ.	Арк.	Акрушів
Перевір.		Красінько В.О.					35	818
Консульт.						Кафедра БТМ		
Н. Контр.								
Затверд.		Стабніков В.П.						

- I. Перші 3 доби культивування *P. mutilus* культура була забезпечена усіма необхідними поживними речовинами, а рівень розчиненого кисню становив 60 %. Даний період характеризувався мінімальним утворенням плейромутиліну.
- II. З 4 по 6 добу культивування зменшувався рівень розчиненого кисню, з 60 % до 45 % відповідно. Коли ріст клітин досягав стаціонарної фази і досягався постійний рівень біомаси ($32 \pm 0,13$ г АСБ/л), швидкість біосинтезу плейромутиліну швидко зростала.
- III. З 6 по 9 добу культивування рівень розчиненого кисню становив 30 %, проте швидкість біосинтезу плейромутиліну була найвищою. Концентрація синтезованого плейромутиліну становила 12 г/л [63].

У іншому дослідженні [10] перевірено антибактеріальні властивості інших представників роду *Pleurotus*. Оскільки про можливість використання відходів виробництв для вирощування базидіоміцетів відомо давно, вченими проведено дослідження залежності зміни антибактеріальних властивостей від вирощування на різних відходах сільського господарства культур *Pleurotus ostreatus* та *Pleurotus florida*. У якості субстрату було використано: кавовий шрот, подрібнені зерна сорго та пшениці, шроту горіхів. Культивування проводили протягом двох тижнів при температурі 25°C. Експериментальним шляхом встановлено, що використання метанолу, як екстрагента, дозволяє отримати екстракти із вищою антибактеріальною активністю порівняно із водними екстрактами. При культивуванні *P. ostreatus* на субстраті із зерна сорго та при наступному екстрагуванні метанолом спостерігаються високі показники антибактеріальної активності щодо *E. coli* (19,8 мм інгібування) та *P. aeruginosa* (16,4 мм), тоді як найкращі антибактеріальні властивості *P. florida* спостерігалися при культивуванні на субстраті із зерна пшениці та характеризувалися діаметрами зони затримки росту тест-культур: 18,6 мм – проти *E. coli* і 14,8 мм – проти *S. faecalis*.

Іншими дослідниками [64] вивчалися антибактеріальні властивості таких базидієвих грибів: *Pleurotus citrinopileatus*, *Pleurotus eryngii*, *P. ostreatus*, *Pleurotus*

sajor-caju та *P. florida*. Культивування даних макроміцетів здійснювали у колбах, які містили поживне середовище наступного складу: глюкоза – 20 г/л, пептон – 2; дріжджовий екстракт – 3; K_2HPO_4 – 1; MgSO_4 – 0,5. Отриману таким чином біомасу піддавали екстрагуванню дистильованою водою, після чого для отриманих екстрактів визначали загальні вмісти фенолів та флавоноїдів, антибактеріальні та антиоксидантні властивості. Екстракти тестували диско-дифузійним методом у різних концентраціях: 2, 4 та 6 мг/диск відносно двох грампозитивних (*Bacillus cereus* і *Arthrobacter agilis*) і чотирьох грамнегативних (*Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas campestris*, *Klebsiella oxycota* і *Helicobacter pylori*) бактерій. Концентрація екстрактів впливає на антибактеріальний ефект. Серед усіх бактерій *X. campestris* була найбільш чутливою до грибних екстрактів. Екстракти *P. ostreatus* та *P. florida* мали високу антибактеріальну дію відносно *A. agilis* та *H. pylori*. Екстракт *P. eryngii* мав високу антибактеріальну дію відносно *K. oxycota* та *X. campestris*.

У статті [65] досліджено антибактеріальні властивості хітозану, виділеного із біомаси *Coprinopsis cinerea*. Для оптимізації умов отримання хітозану було здійснено підбір умов культивування: рН, температури, джерела Карбону та Нітрогену. Найбільша концентрація біомаси ($48,5 \pm 0,21$ г/л) спостерігалася при використанні мальтози та пшеничних висівків, як джерела Карбону, та дріжджового екстракту, як джерела Нітрогену, при культивуванні протягом 7 днів за температури 25°C та рН 6. Дослідниками порівняно антибактеріальні властивості виділеного хітозану із антибіотиком ністатином та встановлено антибактеріальні властивості комплексу ністатин-хітозан. Хоча ністатин володіє кращою активністю, ніж хітозан, різниця у розмірах зон інгібування трьох зразків була незначною. Найбільш вразливим до хітозану виявилася культура *Listeria monocytogene*, зона інгібування якої становила 24,6 мм.

Сербськими науковцями було здійснено культивування *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma carnosum* та *Ganoderma lucidum* на синтетичному середовищі наступного складу, г/л: глюкоза – 65,0; пептон – 2,0; K_2HPO_4 – 1,0; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ – 0,4; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,5; та дріжджовий екстракт – 2; рН 5,5. Отриману культуральну рідину тестували методом мікророзведень для визначення антимікробної дії. Фільтрат

культуральної рідини *G. lucidum* ВЕОФВ 432 був найпотужнішим протибактеріальним агентом: пригнічує ріст *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus faecalis* у концентраціях лише 6,25% і 12,50% відповідно. Фільтрати *G. applanatum* ВЕОФВ 411 і *G. carnosum* ВЕОФВ 421 мали найслабший антибактеріальний потенціал, це вплинуло на ріст 3 видів бактерій тільки в нерозведеному вигляді [66].

Крім закордонних науковців, які активно досліджують біотехнології отримання антибактеріальних сполук базидіоміцетного походження, дана тематика активно розвивається і в Україні. Вітчизняні дослідники активно досліджують антибактеріальні властивості ксилотрофних грибів. Ними було досліджено антибактеріальні властивості *Laetiporus sulphureus* [67] за умови глибинного культивування на середовищах із гліцерином та глюкозою. Автори роботи зазначають що антибактеріальні властивості з'являються на 10-14 добу культивування, а підібрані ними субстрати не є достатньо ефективними для культивування даного виду.

Українські дослідники визначали антимикробну активність плодових тіл, їх екстрактів та вегетативного міцелію базидіоміцетів *G. lucidum*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinus edodes*, *Flammulina velutipes*, *Hericium erinaceus* при їх вирощуванні на подрібненій та термічно обробленій соломі пшениці [68]. Вирощування проводили за температури 15–18 °С при вологості повітря 85–90% до утворення плодових тіл. Антибактеріальні властивості базидіоміцетів визначали для різних зразків: фрагментів плодових тіл, при сумісному культивуванні патогенної бактерії та макроміцета, водних та спиртових екстрактів плодових тіл. У результаті порівняння отриманих результатів відмічено, що найбільша антибактеріальна активність спостерігалася при використанні фрагментів плодових тіл, але вона спостерігалася лише для культури *L. edodes* по відношенні до 2 бактеріальних тест-культур. Спиртові та водні екстракти також володіли незначними результатами антибактеріальної активності, тоді як при сумісному вирощуванні бактеріальних тест-культур та макроміцетів спостерігалася антибактеріальна активність усіх зразків. Можна припустити, що метаболіти, які володіють антибактеріальними властивостями синтезуються макроміцетом лише за присутності збудника і виступають своєрідним

засобом боротьби за субстрат [68]. При проведенні наступних досліджень тими ж науковцями, було відмічено високу антагоністичну активність вегетативного міцелію *G. lucidum*, що свідчить на користь доцільності більш детального вивчення його метаболічного спектру, враховуючи низьку собівартість та коротші терміни отримання, у порівнянні з плодовими тілами того ж базидіоміцета [69]. Royedínok N. L. разом із колегами вивчали індукцію антибактеріальної активності макроміцетів світлом низької інтенсивності різної довжини хвилі. Зелене світло або не викликало зміни рівня активності, або пригнічувало її, тоді як опромінення червоним лазерним світлом, спонукало зростання антибактеріальної активності в 3,8 рази порівняно з контролем, який не піддавався опроміненні. Вибрані режими фотостимуляції протимікробної активності можуть бути використані в біотехнології глибинного культивування макроміцетів для інтенсифікації технологічних етапів та підвищення виходу кінцевого продукту [70].

Інтерес дослідників до використання відходів харчових виробництв як субстратів для культивування базидіоміцетів прослідковується у цілому ряді робіт. Так, повідомляється про використання відходів хлібопекарського виробництва (сухарної крихти) для накопичення біомаси з метою подальшого дослідження антибактеріальних властивостей *Schizophyllum commune* та *Trametes versicolor*, які належать до дереворуйнівних грибів. Антибактеріальні властивості визначали для водних екстрактів міцелію *S. commune* та *T. versicolor* методом паперових дисків (діаметр диску 5 мм). Отримані вченими результати свідчать про те, що водні екстракти міцелію грибів *S. commune* та *T. versicolor*, культивованих на сухарній крихті, виявляли інгібувальну активність стосовно досліджуваних видів мікроорганізмів. Інші дослідники встановили, що водні екстракти міцелію *T. versicolor*, отриманого при глибинному культивуванні на глюкозо-пептонно-дріжджовому середовищі, виявили слабку антибактеріальну активність (< 10 мм) до *E. coli*. При екстракції гарячою водою міцелію *S. commune* та *T. versicolor* при культивуванні на сухарній крихті виявляли слабку антибактеріальну активність до досліджуваних культур [71, 72]. Таким чином, можна зробити припущення, що антибактеріальні властивості екстрактів міцелію грибів суттєво залежать від складу

поживного середовища для їх культивування, від умов проведення процесу екстракції та виду екстрагенту.

У статті [54] *Laetiporus sulphureus*, *Fomes fomentarius* та *Fistulina hepatica* вирощували поверхнево за 27 ± 1 °C на глюкозо-пептонному середовищі (ГПС), модифікованому для кожного продуцента. Із отриманого міцелію виділяли препарати каротиноїдів для визначення антибактеріальних властивостей. Дослідниками встановлено що антибактеріальна активність отриманих препаратів каротиноїдних пігментів відносно тест-культур не залежить від видової приналежності мікроорганізмів: інгібуються як грампозитивні так і грамнегативні бактерії однаковою мірою.

Значна увага також звернена на дослідження антибактеріальних властивостей *Fomitopsis betulina*. У роботі [73] було досліджено як впливає опромінення ультрафіолетом на вихід біомаси та антибактеріальну активність *F. betulina*. Культуру вирощували на глюкозо-пептонно-дріжджовому середовищі та піддавали різному за тривалістю опроміненню. Авторами роботи відзначено, що за умови опромінення антибактеріальна дія по відношенні до грампозитивних бактерій зменшувалася, тоді як по відношенні до грамнегативних бактерій після опромінення антибактеріальна дія збільшувалася. Продовжуючи дослідження антибактеріальних властивостей *F. betulina*, науковці досліджували антибактеріальні властивості різних варіантів культуральної рідини. Ними було відзначено, що з концентруванням та висушуванням культуральної рідини антибактеріальна властивість збільшувалася [74]. Також дослідники визначали вплив умов культивування на антибактеріальні властивості *F. betulina*. Зокрема було встановлено, що оптимальна тривалість культивування *F. betulina* для отримання антибактеріальних сполук має становити 14 діб, із збільшенням тривалості культивування спостерігалось зменшення антибактеріальних властивостей отриманих екстрактів [75].

Варто відмітити роботу [76] спрямовану на дослідження антибактеріальних властивостей базидіоміцетних грибів по відношенні до одинадцяти різних штамів тест-культур *Staphylococcus aureus*, сім із використаних штамів бактерії є резистентними до антибіотика оксациліну. Хоча у дослідженні було використано

більше 20 видів базидієвих грибів, лише 8 із них проявили антибактеріальні властивостями при проведенні дослідження методом дифузії в агар та методом мікророзведень. Культури макроміцетів вирощували протягом 10 днів при температурі 25 °С, на поживному середовищі джерелом Карбону у якому були пептон та глюкоза. У результаті досліджень було відмічено високий антибактеріальний ефект наступних видів макроміцетних грибів: *Fomitopsis cupreorosea* (URM 6830), *Ganoderma multiplicatum* (URM 6975), *Ganoderma parvulum* (URM 2948), *Grammothele lineata* (URM 6827), *Rigidoporus lineatus* (URM 6828), *Rigidoporus microporus* (URM 6978), *Stereum ostrea* (URM 6973). Отримані дослідниками показники є досить перспективними, оскільки результати антибактеріальних властивостей встановленні для стійких до антибіотика тест-культур знаходяться на рівні із показниками антибактеріальних активностей антибіотичних препаратів.

Krupodorova Т.А. разом із колегами досліджували залежність антибактеріальних властивостей 30 видів базидієвих та аскоміцетних грибів від способу їх культивування. Культури грибів культивували на 2 видах поживних середовищ: глюкозо-пептон-дріжджовому середовищі та рідкому середовищі із амарантовим борошном. Культивування проводилося у колбах протягом 14 днів при $26 \pm 2^\circ\text{C}$. Найбільш активними видами (повне пригнічення росту грампозитивних та грамнегативних бактерій) були: *Lentinus edodes*, *Piptoporus betulinus* (інша назва *F. betulina*) та *Phellinus igniarius*. Дослідниками було відмічено певну особливість: у певних видів при рості на ГПД середовищі спостерігалися вищі антибактеріальні властивості; екстракти міцеліальної маси володіли більшою активністю, ніж культуральної рідини [77].

Досить високі показники антибактеріальної активності встановлено для базидіоміцета *Omphalotus olivascens*, який належить до отруйних грибів. Для культивування даного виду дослідниками використано поживне середовище із таким джерелом Карбону як картопляна декстроза. Культуру вирощували при 25 °С у ротаторному шейкері при перемішуванні 150–200 об / хв протягом 14 днів. Біологічно активні сполуки із антибактеріальними властивостями виділяли із культуральної рідини використанням різних екстрагентів: гексан, хлороформ, етилацетат та

дихлорметан. Етилацетатний екстракт *O. olivascens* був найактивнішим у порівнянні з іншими екстрактами та пригнічував ріст *Acinetobacter baumannii* (32 мм), *Klebsiella pneumoniae* (31 мм), *Bacillus cereus* (31 мм), *Escherichia coli* (28 мм), *Pseudomonas aeruginosa* (28 мм) *Salmonella paratyphi* А (27 мм). Отримані показники по відношенні до деяких окремих бактеріальних тест-культур були вищими порівняно із комерційними антибіотиками ванкоміцином та флуконазолом. Таким чином, подальші дослідження антибактеріальних властивостей етилацетатного екстракту *O. olivascens* володіють чудовими перспективними. Проте можливість використання даного виду для отримання антибіотичних сполук суттєво ускладнюється отруйністю гриба, тому необхідним є встановлення компонентного складу етилацетатного екстракту *O. olivascens* [78].

Також активно досліджуються особливості культивування грибів *Ganoderma australe*, біомаса яких теж володіє антибактеріальними властивостями. У дослідженні [34] було підібрано умови культивування даного представника базидієвих грибів. Спершу автори встановили, яке саме поживне середовище є найбільш придатним для отримання міцеліальної маси *G. australe*. Найвища швидкість росту вегетативного міцелію спостерігалася при використанні картопляно-декстрозного середовища та становила 8,80 мм / добу. Оптимальними є параметри температури у межах 25-30 °С зі швидкістю росту $8,83 \pm 0,12$ мм / добу та рН 7-8. Для твердофазного культивування *G. australe* можливе використання великої кількості різноманітних субстратів: зерно сорго, тирса, перлове просо, качани кукурудзи, ячмені та інших. Проте найкращі показники росту спостерігалися при культивуванні на суміші зерна сорго та ячменю.

Отже, проаналізувавши сучасну літературу можна відмітити, що біотехнологічні аспекти культивування базидієвих грибів із антибактеріальними властивостями вивчаються досить активно. Основна увага дослідників зосереджена на підборі умов культивування та складу поживних середовищ для культивування вищих базидіоміцетів – продуцентів антибактеріальних сполук (табл. 2.1.). Зокрема, досліджується можливість використання відходів сільського господарства, харчових та деяких інших виробництв як субстратів для промислового культивування грибів.

Аналіз умов культивування та антибактеріальних властивостей базидіоміцетних грибів

№, п/п	Представник відділу <i>Basidiomycota</i>	Джерело Карбону	Тривалість культивування, діб	Тест-культури	Проявлення антибактеріальної дії	Література
1	<i>Coprinopsis cinerea</i> 4361-S1	Мальтоза та пшеничні висівки	7	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus substilis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella pneumonia</i>	Максимальна зона затримки росту 24,6 мм для <i>L. monocytogenes</i> та мінімальна – 11 мм <i>B. subtilis</i>	[65]
2	<i>Ganoderma applanatum</i> BEOFB 411	Глюкоза	21	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>K.pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	МІК відносно <i>St. aureus</i> , <i>En. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , – 100 мг/мл	[66]
3	<i>Ganoderma lucidum</i> BEOFB 432	Глюкоза	21	<i>St. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K.pneumoniae</i> <i>En.faecalis</i>	МІК відносно <i>St. aureus</i> 6,25; <i>En.faecalis</i> – 12,5; <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> та <i>K.pneumoniae</i> – 50 мг/мл	[66]
4	<i>Laetiporus sulphureus</i> 1518	Глюкоза Гліцерин	10-14	<i>E.coli</i> , <i>St. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Максимальна зона затримки росту 12 мм для <i>E. coli</i> та відсутність затримки росту <i>P. aeruginosa</i>	[67]
5	<i>Ganoderma lucidum</i> ONU F101	Пшенична солома	12	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>En. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>St.</i>	Максимальна зона затримки росту 7 мм для <i>P. vulgaris</i> та відсутність інгібування <i>E. coli</i>	[68]

Продовження табл. 2.1

				<i>aureus</i>		
6	<i>Pleurotus ostreatus</i> ONU F101	Пшенична солома	12	<i>P. aeruginosa, Proteus vulgaris, Micrococcus luteus, Bacillus subtilis, Enterococcus faecalis, E. coli, St. aureus</i>	Максимальна зона затримки росту 9,5 мм для <i>P. aeruginosa</i> та мінімальна – 3 мм для <i>St. aureus</i>	[68]
7	<i>Schizophyllum commune</i>	Сухарна крихта	4	<i>E. coli, P. vulgaris, P. aeruginosa</i>	Максимальна зона затримки росту 9,2 мм для <i>P. vulgaris</i> та мінімальна – 7,1 мм для <i>P. aeruginosa</i>	[71]
8	<i>Trametes versicolor</i>	Сухарна крихта	5	<i>E. coli, P. vulgaris, P. aeruginosa</i>	Максимальна зона затримки росту 8,2 мм для <i>P. vulgaris</i> та мінімальна – 6,9 мм для <i>P. aeruginosa</i>	[71]
9	<i>Fomes fomentarius</i> Ff-1201	Глюкоза	12-15	<i>St. aureus, E. coli</i>	Максимальна зона затримки росту 21,6 мм для <i>E. coli</i> та мінімальна – 11,2 мм для <i>St. aureus</i>	[54]
10	<i>Fistulina hepatica</i> Fh-18	Глюкоза	12-15	<i>St. aureus, E. coli</i>	Максимальна зона затримки росту 19,7 мм для <i>St. aureus</i> та мінімальна – 10 мм для <i>E. coli</i>	[54]
11	<i>Fomitopsis betulina</i> 327	Глюкоза	14	<i>B. subtilis, E. coli, St. aureus</i>	Максимальна зона затримки росту 22,1 мм для <i>E. coli</i> та мінімальна – 10 мм для <i>B. subtilis</i>	[73]

Закінчення табл. 2.1.

12	<i>Ganoderma multiplicatum</i> (URM 6975)	Глюкоза	14-16	<i>St. aureus</i>	24.4±0.06 мм інгібування	[76]
13	<i>Omphalotus olivascens</i>	Картопляна декстроза	14	<i>Bacillus cereus, E. coli,</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>A, K. pneumoniae,</i> <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii,</i> <i>P. aeruginosa</i>	Максимальна зона затримки росту 32 мм для <i>A.baumannii</i> та мінімальна – 27 мм для <i>S. paratyphi A</i>	[78]

Дана можливість дозволить значно зменшити вартість готового продукту, оскільки традиційні субстрати (глюкоза, картопляна декстроза) є досить дорогими.

У більшості статей зазначено, що антибактеріальна властивість базидіоміцетних грибів зумовлена ендометаболітами, тому досягнення максимальної концентрації біомаси у процесі культивування є важливим моментом досліджень. Показники антибактеріальної активності для розглянутих вище базидіоміцетів є досить різноманітними, одні володіють антибактеріальними властивостями на рівні із комерційними антибіотиками, а у деяких випадках навіть перевищують ефективність антибіотиків, інші володіють помірними антибактеріальними властивостями. Проте, навіть низькі показники антибактеріальної активності не у всіх випадках є достовірними. Цілком можливо, що у дослідженні було підібрано не вірні умови культивування базидіоміцетів або неправильно здійснено виділення антибактеріальних сполук. Також варто відмітити, що існує досить серйозна відмінність серед результатів антибактеріальної активності залежно від субстратів, умов культивування та екстрагування.

Отже, сучасні літературні дані свідчать про можливість використання базидієвих грибів у боротьбі із бактеріальними збудниками інфекцій. Активність окремих представників є відповідною, а у окремих випадках навіть перевищує, антибактеріальну активність комерційних антибіотиків. Досить відомими стають плейромутилінові антибіотики та їх похідні. Поки до кінця не вивчено вплив зовнішніх факторів на синтез антибактеріальних компонентів базидіоміцетів, проте це питання активно досліджується, і, цілком можливо, що досить швидко антибактеріальних засобів на основі базидієвих грибів стане у кілька разів більше.

Одним з напрямків пошуку нових природних антибактеріальних речовин є вивчення видів базидієвих грибів, які раніше не розглядалися як можливі продуценти антибіотиків.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 3. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

3.1. Об'єкти досліджень

В експериментальній роботі було використано штами видів базидієвих грибів з Колекції культур шапинкових грибів ІВК Інституту ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України. Усі використані види володіють біологічними властивостями, а більшість з них були виділені на території України. У проведених дослідженнях використано наступні штами базидіоміцетів: *Coprinellus ephemerus* 8, *Crinipellis schevczenkovi* Buchalo 31, *Coprinus comatus* 2325, *Psathyrella candolleana* 2387, *Coprinopsis atramentaria* 2336, *Inonotus obliquus* 2512, 2513, 2026 *Fomitopsis officinalis* 2497, 2498, 5004, *Fomitopsis pinicola* 2129, 2291, *Hericium coralloides* 2332, *Hericium cirrhatum* 2393, *Hericium erinaceus* 2530, 977, 2536, *Ganoderma tsugae* 2024, *Ganoderma sinense* 2516 та 7 штамів видів роду *Pholiota* (*P. adiposa* 2169, *P. alnicola* 2404, *P. aurivella* 2605, *P. limonella* 2335, *P. nameko* 2154, *P. squarrosa* 2010, *P. subochracea* 2335)

В якості бактеріальних тест-культур було використано грампозитивні *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* та грамнегативні *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* бактерії.

3.2. Поживні середовища

У дослідженнях використовували наступні середовища:

1) Сусло-агар (СА) такого складу: пивне сусло (8° Б) – 1л; агар – 20г/л.

2) глюкозо-пептон-дріжджовий агар (ГПДА), г/л: глюкоза – 25, пептон – 3, дріжджовий екстракт – 3, KH_2PO_4 – 1, K_2HPO_4 – 1, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,25, агар – 20;

3) глюкозо-пептон-дріжджове середовище (ГПД), г/л: глюкоза – 25, пептон – 3, дріжджовий екстракт – 3, KH_2PO_4 – 1, K_2HPO_4 – 1, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,25, вода водопровідна до 1 л;

4) М'ясо-пептонний агар (МПА), г/л: пептон – 10,0; м'ясний екстракт – 1,0;

					НУХТ БТЕК 02.02.03 КР ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Бондарук С.В.			РОЗДІЛ 3. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	Літ.	Арк.	Акрушів
Перевір.		Красінько В.О.					47	818
Консульт.		Аль-Маалі Г.А.				Кафедра БТМ		
Н. Контр.								
Затверд.		Стабніков В.П.						

хлорид натрію – 5,0; агар – 20,0; рН 6,8-7,0.

5) Середовище Мюллера-Хінтона (МХ), г/л: пептон ферментативний – 17; крохмаль – 1,5; дріжджовий екстракт – 0,5; агар – 15; рН 7,4.

3.3. Отримання екстрактів базидієвих грибів

Культивування базидіоміцетів. Міцелій грибів із колекції пересівали на чашки Петрі з глюкозо-пептон-дріжджовим агаризованим середовищем та вирощували протягом 5-7 днів залежно від виду при температурі 25-26 °С. Середовище із міцелієм повністю колонізованої чашки Петрі використовували як інокулюм для засіву лабораторних флаконів із 150 мл рідкого глюкозо-пептон-дріжджового середовища. Лабораторні флакони інкубували при 25-26 °С у статичних умовах протягом необхідного часу залежно від швидкості росту базидіоміцета. Базидіоміцети *Coprinellus ephemerus*, *Crinipellis schevczenkovi*, *Coprinus comatus*, *Coprinopsis atramentaria*, *Ganoderma tsugae*, *Ganoderma sinense* культивували протягом 14 діб; *Psathyrella candolleana* культивували 21 добу; *Hericium coralloides*, *Hericium cirrhatum*, *Hericium erinaceus* культивували протягом 7, 14, 21 діб; *Inonotus obliquus*, *Fomitopsis officinalis*, *Fomitopsis pinicola* культивували протягом 14, 21 та 28 діб.

Отримання екстрактів. Після завершення культивування біомасу та культуральну рідину розділяли фільтруванням через нейлоновий фільтр. Відділену від культуральної рідини, біомасу промивали дистильованою водою та висушували у сушильній шафі при температурі 60 °С до постійної ваги.

Висушену біомасу видів *C. ephemerus* (5 г), *Cr. schevczenkovi* (5,7 г), *Cop. comatus* (6 г), *P. candolleana* (4,8 г), *C. atramentaria* (3 г) подрібнювали та екстрагували етилацетатом у співвідношенні 1:2 (біомаса : розчинник) протягом 1 доби при температурі 4-6 °С. Отриманий екстракт фільтрували через паперовий фільтр та випарювали на роторному випарному апараті до сухого залишку. Висушений екстракт розчиняли у етилацетаті (5 мл, 6 мл, 6мл, 5 мл, 3 мл, 10 мл відповідно). Проекстраговану біомасу висушували у сушильній шафі до постійної ваги та екстрагували ацетонітрилом у співвідношенні 1:2 (біомаса : розчинник) протягом 1 доби при температурі 4-6 °С. Отриманий екстракт фільтрували та

випарювали на роторному випарному апараті до сухого залишку. Висушений екстракт розчиняли у ацетонітрилі (5 мл, 6 мл, 6мл, 5 мл, 3 мл, 10 мл відповідно). Проекстраговану двічі біомасу висушували у сушильній шафі до постійної маси та екстрагували дистильованою водою у співвідношенні 1:2 (біомаса : розчинник) протягом 1 доби при температурі 4-6 °С. Отриманий екстракт фільтрували через бактеріальний фільтр з розміром пор 0,2-0,3 мкм та консервували додаючи етанолом у кількості 30 % розрахунку до об'єму отриманого фільтрату. Екстракти зберігали при 4 °С до подальшого використання.

Висушені подрібнену біомасу *Ganoderma tsugae* 2024, *Ganoderma sinense* 2516 та 7 штамів видів роду *Pholiota* екстрагували етилацетатом та метанолом у співвідношенні 1:2 (біомаса : розчинник) 1 добу при температурі 4-6 °С. Приготований екстракт фільтрували та випарювали на роторному випарному апараті до сухого залишку. Висушений екстракт розчиняли у етилацетаті (5 мл) та зберігали при 4 °С до подальшого використання.

Культуральну рідину видів *C. ephemerus*, *Cr. schevczenkovi*, *Cop. comatus*, *P. candolleana*, *C. atramentaria*, екстрагували етилацетатом із розрахунку 200 мл культуральної рідини: 100 мл етилацетату. Екстрагування проводили протягом доби за температури 4 °С. За допомогою ділильної лійки відділяли етилацетатну фракцію, яку випарювали на роторному випарному апараті до сухого залишку. Висушений екстракт розчиняли у етилацетаті у співвідношенні 1:100, нерозчинний залишок розчиняли за допомогою метанолу при співвідношенні 1:100 та зберігали при 4 °С до подальшого використання.

Міцеліальну масу представників родів *Inonotus*, *Fomitopsis* та *Hericiium* відфільтровували, висушували при 45 °С та подрібнювали. Водно-спиртову суміш 30 % та 70 % готували із розрахунку 20 мг на 1 мл розчинника. Екстракцію проводили на ультразвуковій бані при 45 °С протягом 30 хвилин, залишали на 24 год в холодильнику при 4 °С. Після цього фільтрували та центрифугували протягом 20 хвилин при $G=13500$ [79].

3.4. Визначення антибактеріальної активності диско-дифузійним методом

Підготовка реактивів. Визначення концентрації бактеріальної суспензії за мутністю. Виготовлення стандарту мутності 0,5 Од за методом МакФарланда. 0,5 мл розчину BaCl_2 в концентрації 0,048 моль/л (1,175 % розчину $\text{BaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) повільно при постійному перемішуванні додати 99,5 мл розчину H_2SO_4 в концентрації 0,18 моль/л (1%) до отримання гомогенної суспензії.

Отриману суспензію потрібно розлити по 4-6 мл в пробірки, які можна герметично закрити гумовими кришечками. Пробірки мають бути того ж діаметру, що й використанні для отримання бактеріальної суспензії. Зберігати пробірки із суспензією потрібно в темряві за кімнатної температури.

Перед використанням пробірки потрібно ретельно струсити і оцінити однорідність суспензії. При появі видимих частинок пробірки не використовуються. Стандарт мутності необхідно оновлювати або перевіряти на оптичну густину щомісячно на спектрофотометрі. Поглинання при використанні густини 1 см повинно відповідати 0,08-0,10 при довжині хвилі 625 нм [80].

Хід дослідження. Антибактеріальні властивості грибних екстрактів досліджували диско-дифузійним методом із використанням паперових дисків. Дослідження антибактеріальних властивостей було проведено по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій, що представляють групи основних збудників інфекційних захворювань людини. Добові культури тест-штамів, вирощені на скошеному м'ясо-пептонному агарі, змивали стерильним фізіологічним розчином та доводили концентрацію мікробних клітин до 10^9 у мл за оптичним стандартом мутності.

Отриману суспензію клітин об'ємом 1 мл наносили на поверхню Мюллера-Хінтона агару та розтирали шпателем Дригальського. Екстракти базидієвих грибів наносили на стерильні диски з фільтрувального паперу діаметром 6 мм у концентрації 10 мл та залишали при кімнатній температурі до повного випаровування екстракту. Сухі диски розміщували на поверхні агарового середовища, попередньо засіяного бактеріальними тест-культур. Як контроль було використано диски змочені

відповідними екстрагентами. Посіви інкубували при 37 °С протягом 24 год. Антагоністичну активність оцінювали, вимірюючи розміри зон затримки росту тест-штамів [81].

3.5. Характеристика екстрактів

Визначення вмісту сухих речовин. 1 мл приготованого екстракту вносили у попередньо зважений бюкс місткістю 25 мл та випарювали на роторному випарному апараті до отримання сухого залишку. Після упарювання бюкси із осадом витримували 30 хв у сухожаровій шафі при температурі 60 °С. Підготовані бюкси зважували на аналітичних вагах та за різницею між вагою бюксу до та після упарювання знаходили вміст абсолютно сухих речовин у 1 мл отриманого екстракту.

Загальний вміст фенольних сполук. Загальний вміст фенольних сполук етилових екстрактів міцелію та культуральної рідини визначали за допомогою реактиву Фоліна-Чокальтеу (Sigma) згідно методики Donkor зі співавторами (Donkor et. al., 2012). Метод ґрунтується на реакції утворення інтенсивно забарвленої форми відновленого 18-молібдовольфрамодифосфата в лужному середовищі, яке створюють насиченим розчином натрій карбонату. При цьому інтенсивність забарвлення при довжині хвилі 760 нм дозволяє судити про загальний вміст фенольних сполук у досліджуваному екстракті.

Хід роботи. Аліквоту етилового екстракту (0,5 мл) змішували з 0,5 мл реагенту Фоліна-Чокальтеу. Після 3 хв інкубації при кімнатній температурі додавали 10 мл розчину карбонату натрію (75 г/л) і 5 мл дистильованої води, перемішували та інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі в темряві. Поглинання отриманого розчину вимірювали при 750 нм за допомогою УФ-спектрофотометра (SF 46 LOMO (СРСР)). Загальний вміст фенольних сполук виражали у мг еквівалентів тимоли/г.

Визначення антиоксидантної активності. Визначення активності знешкодження радикалів за допомогою 1,1-дифеніл-2-пікрилгідразилу (DPPH реагент) проводили за методом Elfahri зі співавторами (Elfahri et. al., 2016). Принцип методу полягає у вимірюванні інтенсивності забарвлення спиртового розчину даного стабільного радикалу до і після додавання досліджуваної речовини або суміші

речовин. Спиртовий розчин DPPH має пурпурно-синє забарвлення, при додаванні нього розчину речовини з радикал-поглинаючою активністю радикал відновлюється. Відновлена форма має світло-жовте забарвлення, відповідно інтенсивність забарвлення розчину зменшується пропорційно до зменшення концентрації вільного радикалу.

Хід роботи. 4 мл регенту DPPH (0,1 Мм DPPH, розчиненого в 95 % метиловому спирті) додавали до 1 мл етилового екстракту культуральної рідини в скляній пробірці. Зразки енергійно струшували та інкубували в темряві протягом 30 хвилин. Абсолютний етиловий спирт використовували як контроль. Поглинання зразків вимірювали при 517 нм на спектрофотометрі SF 46 LOMO (СРСР). Величину активності з видалення вільних радикалів S(%) визначали за формулою:

$$S (\%) = [(P_c - P_s)/P_c]*100$$

де S – величина активності з видалення вільних радикалів, P_c – показник поглинання контрольного зразка, P_s – показник поглинання досліджуваного зразка [82].

3.6. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) етилових екстрактів біомаси та культуральної рідини певних базидієвих грибів щодо вищенаведених штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій визначали шляхом мікророзведення з використанням подвійних серійних розведень у рідкому поживному середовищі Мюллера – Хінтона.

Підготовка бактеріальних тест-культур. Бактеріальні культури, які зберігаються у холодильнику при температурі 4 °С на середовищі м'ясо-пептонний агар, висівали методом виснаженого штриха на чашки Петрі із агаризованим середовищем Мюллера-Хінтона та інкубували протягом 24 год при температурі 37 °С або 26 °С, залежно від виду бактеріальної тест-культури. Після отримання колоній бактеріальних тест-культур на агаризованому середовищі їх відбирали та вносили у пробірки із рідким середовищем Мюллера-Хінтона та проводили інкубацію протягом доби при температурі 37 °С або 26 °С залежно від виду. Приготований посівний матеріал культивували в бульйоні до концентрації 5×10^5 КУО/мл (діапазон $3-7 \times 10^5$

КУО/мл). Дана концентрація бактеріальної суспензії необхідна для методу мікророзведення у пробірках. Перенесення 0,1 мл суспензії мікроорганізмів в пробірку, що містить 9,9 мл бульйону, дасть щільність посівного матеріалу 1×10^6 КУО/мл, що при змішуванні з рівним об'ємом розчину протимікробного препарату в пробірках дасть кінцевий посівний матеріал 5×10^5 КУО/мл [83, 84].

Слід періодично проводити підрахунок життєздатних бактеріальних клітин бактеріальної суспензії, щоб гарантувати, що посівний матеріал містить приблизно 5×10^5 КУО/мл. Це проводиться наступним чином: відбирається 10 мкл з пробірки для контролю росту відразу після інокуляції і розводиться 10 мл рідкого поживного середовища або фізіологічного розчину. 100 мкл отриманої суміші розподіляють по поверхні чашки Петрі з агаризованим середовищем Мюллера-Хінтона за допомогою шпателя Дригальського. Засіяну чашку Петрі інкубують протягом ночі за температури 37°C або 26°C . Від вихідного посівного матеріалу концентрацією 5×10^5 КУО/мл необхідно спостерігати наявність п'ятдесяти колоній на агаризованому середовищі.

Метод мікророзведення із використанням скляних пробірок. Випробування проводили в невеликих стерильних скляних пробірках відповідно до методу, описаного у роботах Інституту клінічних та лабораторних стандартів [83, 84]. *Опис методу.* Для попередньо підготовлених етилових екстрактів міцеліальної маси та культуральної рідини *Inonotus obliquus* 2512, 2513, 2026, *Fomitopsis officinalis* 2497, 2498, 5004, *Hericium coralloides* 2332, *Hericium cirrhatum* 2393, *Hericium erinaceus* 2530 проводили розрахунок із визначення концентрацій у перерахунку на вміст сухих речовин. Для проведення досліджень відносно антибактеріальної активності одного екстракту використано вісім стерильних скляних пробірок. У кожен асептичну пробірку за допомогою стерильних піпеток в асептичних умовах дозували 1 мл бульйону Мюллера – Хінтона. Досліджувані екстракти (0,5 мл) додавали до першої пробірки. Шляхом розтитровки отриманої суміші із першої пробірки до останньої було отримано наступні розведення: 3, 6, 12, 24, 48, 96, 192. Проведення подальших розведень є недоцільним через занадто малу концентрацію активних компонентів досліджуваних екстрактів. Як контроль було використано екстрагент (70 % етанол)

та пробірки лише із бульйоном Мюллера – Хінтона для спостереження за ростом бактерій.

У пробірки із поживним середовищем та екстрактом чи контролем вносили 0,05 мл бактеріальної суспензії, підготовленої способом описаним вище. Інокульовані пробірки інкубували при 37 °С або 26 °С протягом 24 год. Після інкубації було виявлено антибактеріальну активність етилових екстрактів базидієвих грибів в пробірках. Відсутність помутніння у пробірках свідчить про гальмування розмноження бактерій. Мінімальну інгібуючу концентрацію розраховували у пробірці з найвищим розведенням у якій відсутнє помутніння [83, 84, 85].

3.7. Статистична обробка результатів

Експериментальні дослідження проводили в двократних повторностях для отримання достовірних результатів. Кількісні результати, отримані при порівняльному вивченні видів та штамів у проведених експериментах було опрацьовано із використанням статистичних методів аналізу та використано розрахунки значень середніх квадратичних відхилень, коефіцієнтів варіації та довірчих інтервалів за допомогою пакетів Microsoft Office Excel та StatSoft Statistika.

У таблицях наведено середні статистично достовірні дані при 95 % ймовірності.

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

4.1. Вміст сухих речовин та фенольних сполук у екстрактах

Базидієві гриби є джерелом багатьох біологічно активних речовин. Ці речовини містяться і у культуральній рідині і у міцеліальній масі. У результаті процесу екстрагування метаболіти базидієвих грибів виділяються екстрагентом та піддаються подальшому концентруванню при упарюванні отриманих екстрактів. Таким чином, отриманий сухий залишок після випарювання екстрактів базидієвих грибів містить виділені вторинні метаболіти. Зважаючи на наявність літературних даних про наявність фенолових сполук у екстрактах базидієвих грибів, які характеризувалися антибактеріальними активностями, було проведено визначення загального вмісту фенольних сполук у отриманих експериментально етилових екстрактах.

Згідно отриманих результатів різні екстракти містять різний вміст сухих речовин. Так екстракти різних штамів *Inonotus obliquus* 2512, 2513 та 2026, отриманих із біомаси, виділеної на 21 добу культивування, в 1 мл етилового екстракту містять 8,2; 11,3 та 2,8 мг сухих речовин. Вміст фенольних сполук для екстрактів 2512 та 2513 становив відповідно 0,26 та 0,32 мг еквівалентів тимолу/г Іншими дослідниками уже було досліджено хімічну природу метаболітів, які містяться у біомасі *I. obliquus*. Зокрема, J. Glamočlija et. al. [86] встановили наявність органічних кислот та фенольних сполук у біомасі даного базидіоміцету. Щавлева кислота була єдиною органічною кислотою, виявленою в водних та етилових екстрактах (6,72–97,59 мг/г екстракту). Серед фенольних сполук екстракту було виявлено галову, протокатехову та p-гідроксибензойну кислоти, а також споріднену сполуку коричневої кислоти. Галова кислота була виявлена лише у водних та етилових екстрактах базидіоміцета, виділеного у Таїланді (0,32 та 0,20 мг/г екстракту), а протокатехова кислота була виявлена у всіх зразках, крім водного екстракту біомаси базидіоміцета, виділеного у Фінляндії (0,07–0,94 мг/г екстракту). P-гідроксибензойна кислота була виявлена у всіх зразках (0,43–59,20 мг/г екстракту), а споріднена сполука коричнева кислота була

					НУХТ БТЕК 02.02.03 КР ПЗ			
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Боедарук С.В.			РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	Літ.	Арк.	Аркуші
Перевір.		Красінько В.О.					55	1118
Консульт.		Аль-Маалі Г.А.				Кафедра БТМ		
Н. Контр.								
Затверд.		Стабніков В.П.						

виявлена у всіх досліджуваних авторами статті зразках, крім водного екстракту *I. obliquus* з Таїланду (0,03–0,40 мг/г екстракту) [86]. Іншими дослідниками [87] було встановлено, що екстракти отримані із біомаси *I. obliquus* на 57 % представлені вуглеводами та на 7 % білками. Вміст вуглеводів даного базидіоміцета включає різні полісахариди як гетероглікани так і β -глюкани. Також дослідниками відмічено наявність фенольних сполук у концентрації 13,11 мг/г екстракту. Літературні показники перевищують отримані при проведенні експериментальних досліджень відповідно до п. 1.3. наведених у таблиці 4.1.

Для різних штамів базидіоміцета *Fomitopsis officinalis* вміст сухих речовин у етилових екстрактах становив 8,8 мг/мл, 12,4 мг/мл та 10,5 мг/мл відповідно для штамів 5004, 2497 та 2498. При аналізі сучасної літератури відмічено, що польськими дослідниками досліджено хімічний склад як плодових тіл так і міцеліальної маси даного базидіоміцета. Науковцями встановлено, що плодові тіла містять значно більшу кількість білків та фенольних сполук, ніж міцелій отриманий глибинним культивуванням, але концентрація вуглеводів була більша у біомасі та становила 24,8 мкг/мл. Найбільший вміст 5-гідрокси-1-триптофану (517,99 мг/100 г сухої біомаси) виявлено в екстракті вегетативного міцелію, проте дана сполука не була виявлена в екстракті плодового тіла даного базидіоміцету. L-триптофан був знайдений в обох зразках, і його вміст був 70,08 мг / 100 г АСБ (абсолютно сухої біомаси) в екстракті плодового тіла і 8,06 мг / 100 г АСБ в екстракті міцелію. Також у обох зразках було виявлено 6-Метил-d, 1-триптофан та мелатонін. Загальний вміст сполук індолу в екстрактах міцелію з культур *in vitro* становив 526,39 мг/100 г АСБ, тоді як у екстрактах з плодових тіл приблизно 80,83 мг/100 г АСБ, що вказує на те, що *F. officinalis* може бути важливим джерелом терапевтично та фізіологічно важливих сполук індолу. Із фенольних сполук у складі біомаси було виявлено катехін та галову кислоту [88].

Високий вміст сухих речовин у етилових екстрактах свідчив про те, що біомаса містить велику кількість біологічно активних речовин, які можна отримати екстрагуванням. Для екстрактів культуральної рідини та біомаси *Hericiium erinaceus* 2530 вміст сухих речовин становив 4,8 та 12,2 мг/мл, для екстрактів біомаси *Hericiium*

cirrhatum 2393 та *Hericium coralloides* 2332 11,4 та 12,5 мг/мл відповідно. Для даних видів, на даний час, хімічний склад є менш вивченим порівняно із двома попередніми видами. Вивченням властивостей та макросполук екстрактів *H. erinaceus* та *H. coralloides* займалися португальські та іспанські дослідники [89]. Досліджувані науковцями екстракти містили в своєму складі багато вуглеводів та клітковини. Екстракт з біомаси *H. erinaceus* мав вдвічі більший вміст білків, але дещо нижчу концентрацію вільних вуглеводів, клітковини та жиру, ніж екстракт з біомаси *H. coralloides*. В обох зразках були виявлені арабіноза, маніт і трегалоза, але арабіноза була найпоширенішим вуглеводом. В екстракті *H. erinaceus* виявлено насичені жирні кислоти, які переважали над поліненасиченими та мононенасиченими жирними кислотами через високий вміст пальмітинової та стеаринової кислот. Для екстракту *H. coralloides* вміст насичених жирних кислот, поліненасичених та мононенасичених жирних кислот був подібним. Олеїнова та лінолева кислоти були виявлені у вищих концентраціях у екстрактах з *H. coralloides*. Крім компонентів, зазначених вище, у екстрактах також було встановлено наявність токоферолів та органічних кислот [89].

Таким чином сухий залишок, отриманий при висушуванні етилових екстрактів базидієвих грибів, може містити різні за хімічною природою речовини: вуглеводи, білки, фенольні сполуки, індольні сполуки. Розуміння хімічного складу є важливим, з огляду на те, що залежно від хімічної природи буде залежати метод виділення та очищення метаболітів, які відповідають за антибактеріальні властивості певних видів. Для узагальнення наведеної вище інформації наведено таблицю 4.1.

Табл. 4.1.

Вміст сухих речовин та фенольних сполук у етилових екстрактах базидієвих грибів

№	Вид базидіоміцета	Штам	Вміст сухих речовин, мг/мл	Загальний вміст фенольних сполук мг еквівалент тимолу/ г
1	<i>Inonotus obliquus</i>	2512	8,2	0,26
2	<i>Inonotus obliquus</i>	2513	11,3	0,32
3	<i>Fomitopsis officinalis</i>	5004	8,8	0,28
4	<i>Fomitopsis officinalis</i>	2497	12,4	0,27
5	<i>Fomitopsis officinalis</i>	2498	10,5	0,29

Таким чином, отримані результати свідчать про високий вміст грибних метаболітів у отриманих етилових екстрактах біомаси декількох базидієвих грибів, які володіють високою антибактеріальною активністю. На жаль, більш детальне вивчення індивідуальних хімічних сполук із даних екстрактів, на даний момент, ускладнюється потребою у дорогих реактивах та хроматографіях, а доступні якісні реакції дають недостатньо вірні показники. Однак, отримання індивідуальних сполук у перспективі дозволить підвищити показники антибактеріальної активності.

4.2. Аналіз антибактеріальних властивостей базидієвих грибів

При виконанні експериментальної роботи із дослідження антибактеріальних властивостей базидіоміцетів по відношенні до грампозитивних і грамнегативних бактерій диско-дифузійним методом встановлено, що *Coprinellus ephemerus* 8, *Crinipellis schevczenkovi* Buchalo 31, *Coprinus comatus* 2325, *Psathyrella candolleana* 2387, *Coprinopsis atramentaria* 2336, *Ganoderma sinense* 2516 та 7 штамів видів роду *Pholiota* (*P. adiposa* 2169, *P. alnicola* 2404, *P. aurivella* 2605, *P. limonella* 2335, *P. nameko* 2154, *P. squarrosa* 2010, *P. subochracea* 2335) не виявляють антибактеріальних активностей по відношенні до наступних бактеріальних тест культур: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*. Хоча вказані види належать до родів, представники яких відомі антибактеріальними властивостями, однак у різних в межах одного роду можлива різна антибактеріальна активність.

4.3. Результати вивчення антибактеріальної активності базидієвих грибів родів *Inonotus*, *Fomitopsis*

При дослідженні антибактеріальної активності етилових екстрактів біомаси базидіоміцетів з родів *Inonotus*, *Fomitopsis* (*Inonotus obliquus* 2512, 2513, 2026, *Fomitopsis officinalis* 2497, 2498, 5004, *Fomitopsis pinicola* 2129, 2291) проти грампозитивних та грамнегативних бактерій диско-дифузійним методом як бактеріальні тест-культури використано *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та *Bacillus subtilis*. Метою дослідження було встановлення

залежності антибактеріальної активності від тривалості культивування базидіоміцетів (14, 21 та 28 діб).

При культивуванні базидіоміцетів родів *Inonotus*, *Fomitopsis* протягом 14 діб для досліджених 6 штамів спостерігалася чітка антибактеріальна активність по відношенні до тест-культури грампозитивних спорогенних бактерій *B. subtilis*, зони інгібування від 6 до 8 мм відповідно для екстрактів *F. officinalis* 5004 та *I. obliquus* 2512. По відношенні до грамнегативних аспорогенних бактерій *K. pneumonia* антибактеріальна активність спостерігалася на 21 та 28 добу культивування культур *F. officinalis* 5004, *I. obliquus* 2512, 2513. На 28 добу культивування спостерігалася найвища антибактеріальна активність культуральної рідини *F. officinalis* 5004 – діаметр зони затримки росту *K. pneumonia* 15 мм, та *I. obliquus* 2512 – діаметр зони затримки росту *K. pneumonia* 10,5 мм. По відношенні до інших бактеріальних тест-культур антибактеріальна активність була відсутньою (не відбувалося пригнічення *E. coli*) або слабкою. Найвище інгібування етилових екстрактів спостерігалася відносно тест-культури *S. aureus* для екстрактів *I. obliquus* 2512, 2513, 2026 та *F. officinalis* 5004, на 21 добу зони інгібування становили 15, 15, 18 та 25 мм відповідно, тоді як на 28 добу зони інгібування досягали 25 мм (див. рис. 4.1).

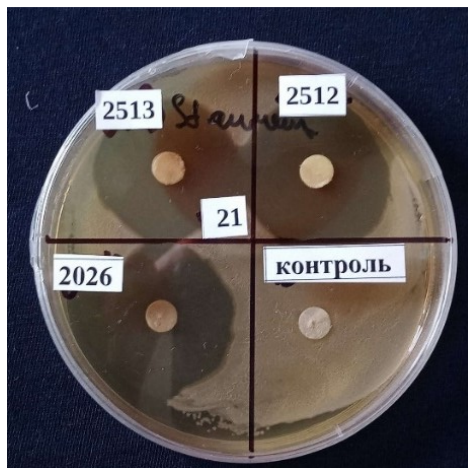


Рис. 4.1. Результат антибактеріальної активності штамів *Inonotus obliquus* відносно тест-культури *Staphylococcus aureus*

Ж. Гламоцліја разом з колегами [86] досліджували антибактеріальну активність водного екстракту *I. obliquus* по відношенні до наступних бактеріальних тест-культур: *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus flavus*, *Listeria monocytogenes*,

Salmonella typhimurium, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*. Отримані ними результати свідчать про помірну антибактеріальну дію *I. obliquus* по відношенні до *P. aeruginosa* та *E. coli* (мінімальна інгібуюча концентрація 6 та 7,5 мг/мл відповідно), та високу антибактеріальну дію відносно *S. aureus* (МІК 0,3 мг/мл). Дослідниками Нлеба Л. разом із співробітниками [31] досліджено антибактеріальні властивості етанольних екстрактів *F. officinalis* (*Laricifomes officinalis*) та *C. comatus*, екстрагування яких тривало протягом 1 року. Зазначені дослідники також не встановили антибактеріальної дії *C. comatus*. Науковці встановили високу антибактеріальну дію *F. officinalis* по відношенні до *K. pneumonia* зона інгібування становила 20 мм це більше за отримані нами результати (15 мм), але у роботі використовували плодові тіла базидіоміцета, використанні різні методики екстрагування та авторами статі не досліджено залежність антибактеріальних активностей від тривалості культивування.

Таким чином, у результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що для видів *F. officinalis* та *I. obliquus* залежно від тривалості культивування спостерігалось зростання антибактеріальної активності відносно грамнегативної *K. pneumoniae*. Штами *Inonotus obliquus* володіють високою антибактеріальною активністю відносно грампозитивної *S. aureus* (зони інгібування до 2 см). Отримані експериментальні результати наближені до отриманих іншими дослідниками результатів антибактеріальної активності інших штамів *F. officinalis* та *I. obliquus*.

4.3. Результати вивчення антибактеріальної активності базидієвих грибів роду *Hericiium*

Для дослідження антибактеріальних властивостей етилових екстрактів міцелію та культуральної рідини грибів роду *Hericiium* використано 6 штамів 3 видів грибів та 4 бактеріальні тест-культури: *M. luteus*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Bacillus subtilis*.

При збільшенні тривалості культивування обраних штамів зростала антибактеріальна активність відносно *E. coli* та *M. luteus*, але зменшувалася відносно *P. aeruginosa*.

В ході дослідження встановлено, що найвища антибактеріальна активність по відношенні до *E. coli* спостерігалася для етилових екстрактів гомогенату міцелію *Hericium erinaceus* 2536 (діаметр зони інгібування 10,6 мм) 7-ї доби культивування та *H. erinaceus* 977 (діаметр зони інгібування 9 мм) 14-ї доби культивування.

Найвища антибактеріальна активність по відношенні до *M. luteus* спостерігалася для етилових екстрактів гомогенату міцелію та культуральної рідини *H. erinaceus* 2530 на 7 добу культивування діаметр зони інгібування 10,0 мм та 12,4 мм на 14 добу культивування, діаметр зони інгібування 12,0 мм на 14 добу культивування *Hericium coralloides* 2332, а також на 11,0 мм на 14 добу культивування для гомогенату міцелію *H. erinaceus* 977.

Найвища антибактеріальна активність по відношенні до *P. aeruginosa* спостерігалася при використанні етилових екстрактів штамів *H. erinaceus* 2530 (діаметр зони інгібування 8,4 мм) та *H. erinaceus* 2536 (діаметр зони інгібування 8,8 мм) з 7-ї доби культивування, та культуральної рідини *H. erinaceus* 2530 (діаметр зони інгібування 8,4 мм) на 14 добу культивування.

Відносно грампозитивної *B. subtilis* найбільші зони інгібування росту було виявлено при застосуванні екстрактів культуральної рідини *H. cirrhatum* 2393 (13,0 мм) та *H. erinaceus* 977 (12,4 мм) та екстрату гомогенату біомаси *H. erinaceus* 991 (11,6 мм).

Отримані експериментальні дані демонструють, що етилові екстракти *H. erinaceus* 2530, *Hericium cirrhatum* 2393 та *H. coralloides* 2332 володіють високою антибактеріальною активністю відносно тест-культури грампозитивної бактерії *S. aureus*. Так найвища антибактеріальна активність характерна для етилацетатного екстракту *H. cirrhatum* 2393, при цьому діаметр зони інгібування становив 1,9 см. В результаті дослідження не спостерігалася суттєвої відмінності між антибактеріальною активністю на 21 та 14 добу культивування (див. рис. 4.2).



Рис. 4.2. Антибактеріальна дія етилових екстрактів базидіоміцетів роду *Hericium* відносно *Staphylococcus aureus*

У дослідженні [90] для метанольного екстракту міцелію *H. erinaceus* встановлено наступні показники зон інгібування бактеріальних тест-культур: *P. aeruginosa* 23-27 мм, *E. coli* 18-22 мм, *B. subtilis* 28-32 мм, *S. aureus* 18-22 мм. Відмінності у результатах антибактеріальної активності можуть бути пов'язані із використанням різних поживних середовищ та екстрагентів. Іншими вченими [91] встановлено відсутність антибактеріальної активності міцелію *H. coralloides* по відношенні до тест-культур *S. aureus* та *E. coli*, а також відсутність антибактеріальної активності міцелію *H. erinaceus* відносно *E. coli* та зону інгібування 14,33 мм по відношенні до *S. aureus*. Даний результат є близьким до отриманого експериментально, оскільки також не було виявлено антибактеріальної активності *H. coralloides* по відношенні до тест-культури *E. coli*. Для узагальнення наведеної вище інформації наведено таблицю 4.2.

Таблиця 4.2

Антибактеріальні властивості грибів роду *Hericium*

Вид, штам			Діаметр зони гальмування (мм)			
			<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Esherichia coli</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>H. cirrhatum</i>	2393	ГБ	9,6±0,4	12,0±0,6	10,0±0,2	-
		КР	13,0±1,2	-	-	10,0±0,5
<i>H. coralloides</i>	2332	ГБ	8,8±0,4	10,0±0,5	12,0±0,9	9,0±0,1

		КР	11,4±0,6	9,6±0,2	12,0±1,0	9,2±0,8
<i>H. erinaceus</i>	963	ГБ	10,4±0,2	11,6±0,8	9,0±0,0	9,6±0,4
		КР	0	9,0±0,2	-	10,0±0,5
	977	ГБ	10,6±0,4	0	-	11,4±0,1
		КР	12,4±1,0	9,0±0,0	11,0±0,5	9,0±0,2
	991	ГБ	11,6±0,5	10,0±0,0	10,6±0,4	9,4±0,2
		КР	10,6±0,4	9,0±0,1	12,0±0,6	9,0±0,3
	992	ГБ	11,0±0,5	10,0±0,3	9,6±0,4	11,4±0,8
		КР	10,0±0,3	9,0±0,2	10,0±0,5	9,4±0,0
	2530	ГБ	11,0±0,1	-	10,0±0,4	-
		КР	10,0±0,3	0	12,4±0,4	8,4±0,0
	2536	ГБ	8,2±0,2	10,6±0,8	-	8,8±0,5
		КР	12,0±0,6	10,8±0,2	11,0±0,0	9,0±0,4

Таким чином, встановлено високі антибактеріальні властивості етилових екстрактів культуральної рідини та гомогенату біомаси базидіоміцетів роду *Hericium* відносно грам-позитивної бактеріальних тест-культур *S. aureus*, яка проявлялася на 14 та 21 добу культивування макроміцету. Відносно інших бактеріальних тест-культур не відмічено достатньої антибактеріальної активності.

4.4. Результати вивчення антибактеріальної активності

Ganoderma tsugae

При дослідженні антибактеріальної активності метилових і етилацетатних екстрактів міцелію *Ganoderma tsugae* 2024 як бактеріальні тест-культури використано грамнегативну *E. coli* та грам-позитивну *B. subtilis*.

При використанні 100 мкл метилового екстракту *G. tsugae* 2024 спостерігалася пригнічувальна активність відносно *B. subtilis* (максимальна зона інгібування діаметром 1,5 см). Проте по відношенню до грамнегативної *E. coli* метиловий екстракт проявив меншу антибактеріальну активність (максимальна зона інгібування діаметром 0,7 см).

Порівняно із метиловим екстрактом, етилацетатний екстракт *G. tsugae* 2024 володів більшою антибактеріальною активністю відносно *E. coli* (максимальна зона

інгібування діаметром 1,3 см). По відношенні до *B. subtilis* етилацетатний екстракт володів меншою антибактеріальною активністю (максимальна зона інгібування діаметром 1,1 см), порівняно із метиловим екстрактом.

При визначенні антибактеріальної активності етилацетного та метилового екстракту відносно шрамполитивної *S. aureus* результати були відсутніми, тоді як по відношенні до грамнегативної *P. aeruginosa* спостерігалася антибактеріальна активність, яка не мала суттєвої різниці залежно від екстрагенту. Максимальна зона інгібування 1,9 см.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що метилові екстракти *G. tsugae* 2024 володіють більшою антибактеріальною активністю відносно грамполитивних бактеріальних тест-культур, тоді як етилацетатні екстракти *G. tsugae* 2024 володіють вищою антибактеріальною активністю відносно грамнегативних бактеріальних тест-культур. Для узагальнення наведеної вище інформації наведено таблицю 4.3.

Таблиця 4.3

Антибактеріальна активність екстрактів *Ganoderma tsugae*

<i>Вид</i>	<i>Екстрагент</i>	<i>Бактеріальна тест-культура</i>	<i>Діаметр зони інгібування, см</i>
<i>Ganoderma tsugae</i>	Метанол	<i>Bacillus subtilis</i>	1,5
<i>Ganoderma tsugae</i>	Метанол	<i>Escherichia coli</i>	0,7
<i>Ganoderma tsugae</i>	Етилацетат	<i>Bacillus subtilis</i>	1,1
<i>Ganoderma tsugae</i>	Етилацетат	<i>Escherichia coli</i>	1,3

Отже, експериментальне дослідження продемонструвало, що найвищі антибактеріальні активності були у етилового екстракту *H. cirrhatum* 2393 відносно грамполитивної *S. aureus* (1,9 см зона інгібування) та у метилового екстракту *Ganoderma tsugae* 2024 відносно грамполитивної *B. subtilis* (1,5 см зона інгібування) та грамнегативної *P. aeruginosa* (1,9 см зона інгібування). Отримані результати свідчать про перспективи використання даних штамів базидієвих грибів для розробки антибактеріальних засобів на їх основі.

4.5. Показники мінімальної інгібуючої концентрації етилових екстрактів базидієвих грибів

У попередніх дослідженнях методом дифузії було встановлено наявність сильної антибактеріальної активності екстрактів *Inonotus obliquus* 2512, 2513, 2026, *Fomitopsis officinalis* 2497, 2498, 5004, *Hericium coralloides* 2332, *Hericium cirrhatum* 2393, *Hericium erinaceus* 2530 відносно бактеріальних тест-культур. Для кращого розуміння перспектив застосування даних екстрактів у боротьбі із збудниками бактеріальних захворювань людини доцільним є встановлення мінімальних інгібуючих концентрацій досліджуваних екстрактів. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) – це найнижча концентрація зразка, яка буде стримувати видимий ріст мікроорганізмів. Визначення МІК проводилося із використанням стерильних скляних пробірок за методикою, описаною у п. 3.6. Результати наведено у таблиці 4.4.

Оскільки у попередніх дослідженнях антимікробної активності методом дифузії етилові екстракти представників роду *Hericium* проявляли активність лише відносно грампозитивних бактерій *S. aureus*, використання інших бактеріальних тест-культур було недоцільним. У результаті здійсненої роботи було відмічено, що антибактеріальна активність одного із екстрактів (*H. cirrhatum* 2393) була наближеною до показників, які спостерігалися для контролю із екстрагентом (70 % етанолом), тому можна припустити, що даний екстракт володіє слабкими антибактеріальними властивостями. Аналізуючи літературні дані, не було виявлено статей, присвячених визначенню антибактеріальної активності базидіоміцета *H. cirrhatum*, на відміну від двох інших об'єктів дослідження даного роду, а саме *H. coralloides* та *H. erinaceus*. Авторами статті [92] вивчалися різні розділені хроматографічно фракції етилових екстрактів біомаси *H. erinaceus* відносно різних штамів бактерій *Helicobacter pylori*. Відповідно до отриманих науковцями результатів, сухі етилові екстракти розчиняли петролейним ефіром до отримання концентрації 5 мг/мл. Отримані таким чином зразки володіли слабкою антибактеріальною активністю (МІК від 250 мкг/мл до 500 мкг/мл). Після очищення та розділення екстрактів хроматографічно спостерігалось зростання МІК до 12,5...50

Таблиця 4.4.

Результати антибактеріальної активності досліджуваних екстрактів

<i>Базидіоміцет</i>	<i>Доба культивування</i>	<i>Об'єкт екстракції</i>	<i>Бактеріальна тест-культура</i>	<i>Розведення, для якого встановлено інгібування</i>	<i>Показник МІК*, мкг/мл</i>
<i>Inonotus obliquus</i> 2513	21	біомаса	<i>Bacillus subtilis</i>	-	-
<i>Inonotus obliquus</i> 2512				48	170
<i>Inonotus obliquus</i> 2026				24	120
<i>Fomitopsis officinalis</i> 5004				48	180
<i>Fomitopsis officinalis</i> 2498				24	220
<i>Fomitopsis officinalis</i> 2497				48	260
<i>Fomitopsis officinalis</i> 5004			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48	180
<i>Inonotus obliquus</i> 2026				24	120
<i>Inonotus obliquus</i> 2512				96	85
<i>Inonotus obliquus</i> 2513				-	-

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	
<i>Inonotus obliquus</i> 2512	21	біомаса	<i>Staphylococcus aureus</i>	48	170	
<i>Inonotus obliquus</i> 2026				24	230	
<i>Hericiium cirrhatum</i> 2393	14			6	1900	
<i>Hericiium coralloides</i> 2332	14			96	130	
<i>Herricium erinaceus</i> 2530	14			культуральна рідина	96	50
<i>Herricium erinaceus</i> 2530	14	біомаса		96	130	
70% етанол	-	-			6	12 %

Примітка: * - концентрація розрахована відповідно до вмісту сухих речовин у екстрактах.

мкг/мл та 6,25...25 мкг/мл, відповідно для 1 та 2 фракції [92]. Отримані дослідниками результати свідчать про те, що при подальших очищеннях етилового екстракту *H. erinaceus* 2530, який на даний момент характеризується показниками МІК 50 та 130 мкг/мл відносно *S. aureus*, антибактеріальна активність отриманих зразків зростає. Японськими вченими здійснювалися дослідження антибактеріальної активності чотирьох фракцій етилацетатного екстракту біомаси *H. coralloides*, культивованої на картопляно-декстрозному середовищі, отриманих високоефективною рідинною хроматографією. Одержані авторами статті композиції не виявляли антибактеріальної активності методом дифузії відносно *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Botrytis cinerea* та *Rhizoctonia solani* у концентрації 100 мкг/паперовий диск [93]. При опрацюванні результатів антибактеріальної активності етилового екстракту *H. coralloides* з використанням методу мікророзведення було виявлено інгібування росту *S. aureus* у 48 розведенні, що відповідає концентрації екстракту 130 мкг/мл.

Порівнюючи отримані експериментальні показники МІК з літературними даними, можна помітити, що у обох випадках відмічено високі антибактеріальні властивості видів *H. coralloides* та *H. erinaceus*, що дозволяє припустити можливість подальших залучень даних видів до боротьби із бактеріальними збудниками хвороб людей.

Антибактеріальна активність екстрактів біомаси *F. officinalis*, інша назва якого *Laricifomes officinalis*, визначалася відносно *B. subtilis* та *Klebsiella pneumoniae*. Встановлено, що більшими антибактеріальними властивостями володіє штам 5004, інгібування відбувалося при концентрації 180 мкг/мл, тоді як для штамів 2497 та 2498 МІК становили 440 та 260 мкг/мл. Американськими науковцями [94] було досліджено вплив етилових екстрактів *F. officinalis* на бактерії *Mycobacterium tuberculosis*. Працюючи із отриманими екстрактами, науковцям вдалося отримати 4 різні кумарини, для яких в наступних дослідженнях було визначено МІК відносно палички Коха. Відповідно до наведених у статті [94] результатів відносно різних штамів бактеріальної тест-культури різними були показники МІК від більше 100 мкг/мл до 21,9 мкг/мл. Перспективним є той факт, що досліджуванні сполуки проявляли антибактеріальну активність відносно резистентних до антибіотиків штамів

M. tuberculosis. Іншими науковцями [31] досліджувався вплив етилових екстрактів біомаси *F. officinalis*, витриманих протягом року, на наступні бактеріальні тест-культури: *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *S. aureus*, *Bacillus thuringiensis*. Хоча при дослідженні методом паперових дисків етилових екстрактів зони інгібування, отримані науковцями, свідчили про високу антибактеріальну активність, показник МІК даного екстракту становив 4096 мкг/мл, що є слабким результатом антибактеріальної активності.

Порівнюючи експериментально отримані показники МІК *F. officinalis* 5004, 2497 та 2498 із літературними даними помічено певну розбіжність у показниках. Проте у численних літературних даних раніше повідомлялося, що антибактеріальні властивості базидіоміцетів досить варіабельні та можуть відрізнятися у різних штамів одного виду залежно від умов культивування та екстракції. Можна припустити, що екстракти отримані із плодових тіл та із міцелію, отриманому при глибинному культивуванні, володіють різними показниками МІК. Отримані експериментальні результати свідчать про перспективність використання *F. officinalis* як протимікробного агента за умови його культивування на глюкозо-пептон-дріжджовому середовищі та за дотриманням встановлених умов екстракції.

Досліджуючи мінімальні інгібуючі концентрації трьох штамів *I. obliquus* відносно таких бактеріальних тест-культур як *S. aureus*, *B. subtilis* та *K. pneumoniae*, було виявлено, що антибактеріальною активністю володіють штами 2512 та 2026, тоді як штам 2513 не проявив антибактеріальної дії. Авторами статті [86] було досліджено МІК для водних та етилових екстрактів біомаси *I. obliquus* відносно наступних бактеріальних тест-культур: *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus flavus*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*. Відповідно до отриманих науковцями результатів, антибактеріальна активність етилових екстрактів спостерігалася при концентрації 0,50–2,25 мг/мл та була вищою порівняно із антибактеріальною активністю водних екстрактів при концентрації 0,75–3,00 мг/мл. Найбільший чутливими до екстрактів бактеріями були *S. aureus*, *B. cereus* та *P. aeruginosa*. МІК етилових екстрактів по

відношенні до *P. aeruginosa* перевищували МІК для стрептоміцину, проте відносно інших бактерій ситуація була зворотною.

І отримані експериментально, і літературні дані свідчать про достатньо антибактеріальну активність етилових екстрактів біомаси базидіоміцета *I. obliquus* відносно грампозитивних бактеріальних культур. Це робить перспективними подальші дослідження із виділення більш високо очищених метаболітів базидіоміцетного походження, які у майбутньому можуть стати чудовою альтернативою антибіотикам. Подальші дослідження із детальнішого вивчення хімічного складу отриманих екстрактів може дозволити одержати зразки, які володітимуть більшою антибактеріальною активністю.

4.6. Аналіз антиоксидантної активності

Антиоксидантні властивості отриманих етилових екстрактів базидієвих грибів є важливими, оскільки характеризуються імуномодулюючою дією, яка проявляється усуванням або гальмуванням вільнорадикальних окиснень, також посилює опірність організму людини бактеріальним інфекційним захворюванням та дозволяють зберігати препарати на їх основі більш тривалий час. Антиоксидантну активність пояснюють різними механізмами, включаючи запобігання ланцюгової реакції, зв'язування каталізаторів іонів перехідних металів, розкладання пероксидів, запобігання тривалій абсорбції протонів, відновну здатність та радикальне очищення.

При проведенні експериментальної роботи було здійснено визначення антиоксидантної активності чотирьох екстрактів: *I. obliquus* 2512, *F. officinalis* 5004, 2497 та 2498. Відповідно до проведених розрахунків антиоксидантна активність досліджуваних зразків була високою та становила 91,52; 79,75; 89,49 та 89,56 % відповідно. При аналізі сучасної літератури було відмічено, що у дослідженні [86] показник антиоксидантної активності базидіоміцета *I. obliquus* від 9,22 до 3,21 мг/мл залежно від штамів. Науковці припускають, що вміст фенолів та їх якісний склад найбільше впливає на антиоксидантні властивості даного базидіоміцета. Іншими дослідниками [95] було встановлено, що на антиоксидантні властивості *I. obliquus* можуть впливати полісахариди, оскільки антиоксидантна активність виділених із

біомаси вуглеводів становила 0,1...2,0 мг/мл залежно від штамів. Авторами статті [88] встановлено, що антиоксидантний показник біомаси, отриманої при глибинному культивуванні, бу вищим за показник активності екстрактів плодових тіл *F. officinalis* (46,4 та 36 % відповідно).

Таким чином, встановлено, що екстракти таких базидіоміцетів як *I. obliquus* та *F. officinalis*, крім антибактеріальних властивостей, також проявляють високу антиоксидантну дію. Це підвищує можливості розробки нових антимікробних препаратів на основі даних грибів.

ВИСНОВКИ

У результаті проведеної експериментальної роботи встановлено наступне:

1. Із досліджених 27 штамів 18 видів базидієвих грибів антибактеріальні властивості виявлено у 17 досліджуваних штамів, які належать до 7 видів базидієвих грибів.
2. Встановлено вміст сухих речовин та фенолів у отриманих етанольних екстрактах базидієвих грибів із Колекції культур шапинкових грибів ІВК Інституту ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України. Найвища концентрація сухих речовин (12,5 мг/мл) містилась у екстракті *Hericium coralloides* 2332, тоді як найбільша кількість фенолів (0,32 мг, еквівалентних тимолу/ г) була у екстракті *Inonotus obliquus* 2513.
3. Встановлено залежність антибактеріальних властивостей базидіоміцетів родів *Inonotus*, *Fomitopsis* від тривалості культивування. Для досліджених видів найбільша антибактеріальна активність спостерігалася на 21 добу культивування.
4. Встановлено високі антибактеріальні активності базидієвих грибів роду *Hericium* відносно грампозитивних бактерій *S. aureus*. Відмічено вищу антибактеріальну активність відносно грампозитивних спорогенних *B. subtilis* та нижчу відносно грамнегативних аспорогенних *P. aeruginosa* та *E. coli*.
5. Виявлено залежність антибактеріальних властивостей екстрактів міцелію *Ganoderma tsugae* 2024 від використаного екстрагента. Відмічено наступне: метилові екстракти *G. tsugae* 2024 володіють високою антибактеріальною активністю відносно грампозитивних спорогенних бактерій *B. subtilis*, тоді як етилацетатні екстракти *G. tsugae* 2024 володіють високою антибактеріальною активністю відносно грамнегативних аспорогенних *E. coli*.
6. Визначено, що мінімальна інгібуюча концентрація етилового екстракту базидіоміцета *I. obliquus* відносно тест-культур бактерій – потенційних збудників інфекційних хвороб людини становить від 120

до 230 мкг/мл у перерахунку на вміст сухих речовин залежно від штаму. Найвища активність характерна (85 мкг/мл) для штаму *I. obliquus* 2512 відносно *Klebsiella pneumoniae*.

7. Визначено, що мінімальна інгібуюча концентрація базидіоміцета *Fomitopsis officinalis* становить від 180 до 440 мкг/мл у перерахунку на вміст сухих речовин залежно від штаму. Найвища активність характерна (180 мкг/мл) для штаму *F. officinalis* 5004 відносно *Bacillus subtilis*.
8. Визначено, що мінімальні інгібуючі концентрації для базидіоміцетів *H. coralloides* 2332, *Hericium cirrhatum* 2393, *Hericium erinaceus* 2530 становлять 130; 1900 та 50 мкг/мл, відповідно, у перерахунку на вміст сухих речовин відносно грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus*.
9. Відмічено, що усі екстракти володіли високою антиоксидантною активністю, яка знаходилася у межах 79,75 – 91,52 %. Найвищою антиоксидантною активністю – 91,52 % – характеризувався етиловий екстракт *I. obliquus* 2512.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Антибіотикорезистентність: виклики та рішення [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/antibiotikorezistentnist-vikliki-ta-rishennja->
2. Ventola C. L. The Antibiotic Resistance Crisis // *P T*. 2015, 40 (4): 277-283.
3. Antibiotic / Antimicrobial Resistance (AR / AMR). 2020 [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
4. Березняков І.Г. Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА. Частина 1. 2021. [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://health-ua.com/article/63462-stan-antibiotikorezistentnost-vukran-rezultati-dosldzhennya-aura-chastina-1>
5. Гуменюк М.І., Денисов О.С., Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення // *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2010, 1-2 (23): 4-10.
6. Hyde K. D., Xu J., Stadler M. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially // *Fungal Diversity*. 2019, 97:1-136.
7. Loussier T. Fungi: a kingdom to address the antimicrobial resistance problem // *Health Europa Quarterly*. 2019 [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://www.healtheuropa.eu/fungi-a-kingdom-to-address-the-antimicrobial-resistance-problem/95774/>
8. Thillaimaharani K. A., Sharmila K., Thangaraju P., Karthick M., Kalaiselvam M. Studies on antimicrobial and antioxidant properties of oyster mushroom *Pleurotus florida* // *IJPSR*. 2013, 4(4): 1540-1545.
9. Owaid M.N., Salem S., Al-Saeedi S., Al-Assaffii I. A.A.. Antimicrobial Activity of Mycelia of Oyster Mushroom Species (*Pleurotus spp.*) and their Liquid Filtrates (*In Vitro*) // *Journal of Medical and Bioengineering*. 2015, 4 (5): 376-380. doi: 10.12720/jomb.4.5.376-380.
10. Gashaw G., Fassil A., Redi F. Evaluation of the Antibacterial Activity of *Pleurotus spp.* Cultivated on Different Agricultural Wastes in Chiro, Ethiopia // *Int J Microbiol*. 2020, 2020: doi: 10.1155/2020/9312489.

11. Okafor D.C., Onuegbu N.C., Odimegwu N.E., Ibeabuchi J.C., Njoku N.E., Agunwa I.M., Ofoedu C.E, Njoku C.C. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Oyster Mushroom // *American Journal of Food Science and Technology*. 2017, 5 (2): 64-69. doi: 10.12691/ajfst-5-2-6.
12. Gogavekar S.S., Rokade S.A., Ranveer R.C., Ghosh J.S., Kalyani D.C., Sahoo A.K. Important nutritional constituents, flavour components, antioxidant and antibacterial properties of *Pleurotus sajor-caju* // *J Food Sci Technol*. 2014, 51(8): 1483–1491. doi: 10.1007/s13197-012-0656-5.
13. Younis A.M., Wu F.-S., El Shikha H.H. Antimicrobial Activity of Extracts of the Oyster Culinary Medicinal Mushroom *Pleurotus ostreatus* (Higher Basidiomycetes) and Identification of a New Antimicrobial Compound // *Int. J. Med. Mushrooms*. 2015, 17 (6): 579-590. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.v17.i6.80.
14. Popa G., Voaides C., Cornea P., Zagrean V. Antimicrobial Properties of *Pleurotus Eryngii* and *Lentinus Edodes* Hydro-Alcoholic Extracts // *Animal Science and Biotechnolog*. 2016, 73 (2): 259-260. doi:10.15835/buasvmcn-asb: 12284.
15. Roy D. N., Azad A. K., Sultana F., Anisuzzaman A.S.M. *In-vitro* antimicrobial activity of ethyl acetate extract of two common edible mushrooms // *The Journal of Phytopharmacology*. 2016, 5(2): 79-82.
16. Dogan H. H., Duman R., Ozkalp B., Aydin S. Antimicrobial activities of some mushrooms in Turkey // *Pharmaceutical Biology*. 2013, 51(6): 707-711. doi.org/10.3109/13880209.2013.764327.
17. Naimushina L.V, Zykova I.D, Gubanenko G.A, Rechkina E.A, Kondratyuk T.A. Comparative analysis of antiradical and antibacterial activity of *Boletus edulis* basidiomycetes growing in different climatic zones // *Earth and Environmental Science*. 2020, 421: doi:10.1088/1755-1315/421/7/072004.
18. Tibuhwa D. D. Cytotoxicity, antimicrobial and antioxidant activities of *Boletus bicolor*, A basidiomycetes mushroom indigenous to Tanzania // *Tanz. J. Sci*. 2017, 43(1): 151-163.

19. Ozcan O., Ertan F. Beta-glucan Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Some Edible Mushroom Species // *Food Science and Technology*. 2018, 6(2): 47-55. DOI: 10.13189/fst.2018.060201.
20. Kosanic M., Rankovic B., Dasic M. Mushrooms as Possible Antioxidant and Antimicrobial Agents // *Iran J Pharm Res*. 2012, 11(4): 1095-1102.
21. Nedelkoska D.N., Pancevska N.A., Amedi H., Veleska D., Ivanova E., Karadelev M., Kungulovski D. Screening of antibacterial and antifungal activities of selected Macedonian wild mushrooms // *Jour. Nat. Sci*. 2013, 124: 333-340. DOI: 10.2298/ZMSPN1324333N.
22. Oli A.N., Edeh P.A., Al-Mosawi R.M., Mbachu N.A., Al-Dahmoshi H.O.M., Al-Khafaji N.S.K., Ekuma U.O., Okezie U.M., Saki M. Evaluation of the phytoconstituents of *Auricularia auricula-judae* mushroom and antimicrobial activity of its protein extract // *European Journal of Integrative Medicine*. 2020, 48: doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101176.
23. Gebreyohannes G., Nyerere A., Bii C., Sbhatu D. B. Investigation of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Different Extracts of *Auricularia* and *Termitomyces* Species of Mushrooms // *The Scientific World Journal*. 2019: doi: 10.1155/2019/7357048.
24. Prusty A.K., Samad L., Rout A., Patra A. *In-Vitro* Antibacterial Activity of *Stereum Ostrea* a Wood Decaying Macro Fungus // *Journal of Microbiology Research and Reviews*. 2014, 2(2): 12-18.
25. Waithaka P.N., Gathuru E.M., Githaiga B.M., Onkoba K.M. Antimicrobial Activity of Mushroom (*Agaricus Bisporus*) and Fungal (*Trametes Gibbosa*) Extracts from Mushrooms and Fungi of Egerton Main Campus, Njoro Kenya // *J Biomedical Sci*. 2017, 6(3.19): doi:10.4172/2254-609X.100063/.
26. Adongbede E.M., Jaiswal Y.S., Davis S.S., Randolph P.D., Huo L.N., Williams L.L. Antioxidant and antibacterial activity of *Trametes polyzona* (Pers.) Justo // *Food Sci Biotechnol*. 2019, 29 (1): 27-33. doi: 10.1007/s10068-019-00642-4.
27. Borokini F., Lajide L., Olaleye T., Boligon A., Athayde M., Adesina I. Chemical profile and antimicrobial activities of two edible mushrooms (*Termitomyces*

- robustus* and *Lentinus squarrosulus*) // *J Microbiol Biotech Food Sci.* 2016, 5(5): 416-423. DOI: 10.15414/jmbfs.2016.5.5.416-423.
28. Taofiq O., Heleno S.A., Calhella R.C. Alves M.J., Barros L., Barreiro M.F., Gonzalez-Paramas A.M., Ferreira I.C.F.R. Development of Mushroom-Based Cosmeceutical Formulations with Anti-Inflammatory, Anti-Tyrosinase, Antioxidant, and Antibacterial Properties // *Molecules*, 2016, 21 (10): DOI: 10.3390/molecules21101372.
29. Nowacka N., Nowak R., Drozd M., Olech M., Los R., Malm A. Antibacterial, Antiradical Potential and Phenolic Compounds of Thirty-One Polish Mushrooms // *PLoS ONE*. 2015, 10 (10) : doi:10.1371/journal.pone.0140355.
30. Mahamat O., André-Ledoux N., Christopher T., Mbifu A. A., Albert K. Assessment of antimicrobial and immunomodulatory activities of termite associated fungi, *Termitomyces clypeatus* R. Heim (Lyophyllaceae, Basidiomycota) // *Clinical Phytoscience*. 2018, 4: doi.org/10.1186/s40816-018-0089-4.
31. Hleba L., Kompas M., Hutkova J., Rajtar M., Petrova J., Cubon J., Kantor A., Kacaniova M. Antimicrobial activity of crude ethanol extracts from some medicinal mushrooms // *J Microbiol Biotech Food Sci.* 2016, 5(1): 60-63. DOI: 10.15414/jmbfs.2016.5.special1.60-63.
32. Matuszewska A., Jaszek M., Stefaniuk D., Ciszewski T., Matuszewski L. Anticancer, antioxidant, and antibacterial activities of low molecular weight bioactive subfractions isolated from cultures of wood degrading fungus *Cerrena unicolor* // *PLOS ONE*. 2018, 13(6): doi.org/10.1371/journal.pone.0197044.
33. Matijasevic D., Pantic M., Raskovic B., Pavlovic V., Duvnjak D., Sknepnek A., Niksic M. The Antibacterial Activity of *Coriolus versicolor* Methanol Extract and Its Effect on Ultrastructural Changes of *Staphylococcus aureus* and *Salmonella Enteritidis* // *Front Microbiol.* 2016, 7: doi: 10.3389/fmicb.2016.01226.
34. Luangharn T., Karunarathna S.C., Khan S., Xu J.C., Mortimer P.E., Hyde K.D. Antibacterial activity, optimal culture conditions and cultivation of the medicinal

- Ganoderma austral* // *Mycosphere*. 2017, 8 (8): 1108-1123. Doi 10.5943/mycosphere/8/8/11.
35. Radhika R. Antibacterial Activity Of *Ganoderma Lucidum* Extracts Against Mdr Pathogens // *Int. J. Mod. Agric*. 2021, 10 (2): 3488 - 3493.
36. Abdullah S., Jang S.E., Kwak M.K., Chong K. *Ganoderma boninense* mycelia for phytochemicals and secondary metabolites with antibacterial activity // *J Microbiol*. 2020, 58 (12): 1054-1064. doi: 10.1007/s12275-020-0208-z.
37. Goutam J., Kharwar R.N., Tiwari V.K., Mishra A., Singh S. Isolation and Identification of Antibacterial Compounds Isolated from Endophytic Fungus *Emericella qaudrilineata* (RS-5) // *Nat Prod Chem Res*. 2016, 4(2): DOI:10.4172/2329-6836.1000205.
38. Liktör-Busa E., Kovacs B., Urban E., Hohmann J., Vanyolos A. Investigation of Hungarian mushrooms for antibacterial activity and synergistic effects with standard antibiotics against resistant bacterial strains // *Letters in Applied Microbiology*. 2016, 62: 437-443. doi:10.1111/lam.12576.
39. Millar B.C., Nelson D., Moore R.E., Rao J.R., Moore J.E. Antimicrobial properties of basidiomycota macrofungi to *Mycobacterium abscessus* isolated from patients with cystic fibrosis // *Int J Mycobacteriol*. 2019, 8(1): 93-97. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_167_18. PMID: 30860186.
40. Pala S.A., Wani A.H., Ganai B.A. Antimicrobial potential of some wild Macromycetes collected from Kashmir Himalayas // *Plant Sci. Today*. 2019, 6 (2): 137-46. doi.org/10.14719/pst.2019.6.2.503.
41. Adeoyo O.R., Pletschke B.I., Dames J.F. Molecular identification and antibacterial properties of an ericoid associated mycorrhizal fungus // *BMC Microbiology*. 2019, 19: doi.org/10.1186/s12866-019-1555-y.
42. Sum W.C., Indieka S.A., Matasyoh J.C. Antimicrobial activity of Basidiomycetes fungi isolated from a Kenyan tropical forest // *African Journal of Biotechnology*. 2019, 18 (5): 112-123. DOI: 10.5897/AJB2018.16660.
43. Dong Y.R., Cheng S.J., Qi G.H., Yang Z.P., Yin S.Y., Chen G.T. Antimicrobial and antioxidant activities of *Flammulina velutipes* polysaccharides and

- polysacchride-iron (III) complex // *Carbohydrate Polymers*. 2017, 161: 26-32. doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.12.069.
- 44.Kandasamy S., Chinnappan S., Thangaswamy S., Balakrishnan S., Khalifa A.Y. Z. Assessment of Antioxidant, Antibacterial Activities and Bioactive Compounds of the Wild Edible Mushroom *Pleurotus sajor-caju* // *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2019, 26: 1575–1581. doi.org/10.1007/s10989-019-09969-2.
- 45.Liu K., Xiao X., Wang J., Chenb C.-Y.O., Hu H. Polyphenolic composition and antioxidant, antiproliferative, and antimicrobial activities of mushroom *Inonotus sanghuang* // *Food Science and Technol*. 2017, 82: 154-161. doi.org/10.1016/j.lwt.2017.04.041.
- 46.Wan-Mohtar W.A.A.Q.I., Young L., Abbott G.M., Clements C., Harvey L.M., McNeil B. Antimicrobial Properties and Cytotoxicity of Sulfated (1,3)- β -D-Glucan from the Mycelium of the Mushroom *Ganoderma lucidum* // *J Microbiol Biotechnol*. 2016, 26(6): 999-1010. doi: 10.4014/jmb.1510.10018.
- 47.Ghosh S.K. Isolation of Polysaccharides and Terpenoids from Some Basidiomycota and Their Antibacterial Activities // *British Microbiology Research Journal*. 2014, 4(2): 155-166. DOI [10.9734/BMRJ/2014/4615](https://doi.org/10.9734/BMRJ/2014/4615).
- 48.Savin S., Craciunescu O., Oancea A., Ilie D., Ciucan T., Antohi L. S., Oancea F. Antioxidant, Cytotoxic and Antimicrobial Activity of Chitosan Preparations Extracted from *Ganoderma Lucidum* Mushroom. // *Chemistry & Biodiversity*. 2020, 17(7): doi:10.1002/cbdv.202000175.
49. Islam S., Rahi S., Koli H.K., Jerin I., Sajib S.A., Hoque K.F., Reza A. Evaluation of phytochemical, antioxidant, cytotoxicity and in vitro antibacterial activity of aqueous extract of *Ganoderma lucidum* cultivated in Bangladeshi habitat // *Malaya Journal of Biosciences*. 2018, 5(1):01-13.
- 50.Helena S.A., Ferreira I.C., Esteves A.P., Ciric A., Glamoclija J., Martins A., Sokovic M., Queiroz M.J.. Antimicrobial and demelanizing activity of *Ganoderma lucidum* extract, p-hydroxybenzoic and cinnamic acids and their

- synthetic acetylated glucuronide methyl esters // *Food Chem Toxicol.* 2013, 58: 95-100. doi: 10.1016/j.fct.2013.04.025.
51. Beni Z., Dekany M., Kovacs B., Csupor-Löffler B., Zomborszki Z.P., Kerekes E, Szekeres A., Urban E., Hohmann J., Vanyolos A. Bioactivity-Guided Isolation of Antimicrobial and Antioxidant Metabolites from the Mushroom *Tapinella atrotomentosa* // *Molecules.* 2018, 23(5): doi: 10.3390/molecules23051082.
52. Niedermeyer T.H.J., Jira T., Lalk M., Lindequist U. Isolation of farnesylhydroquinones from the basidiomycete *Ganoderma pfeifferi* // *Nat. Prod. Bioprospect.* 2013, 3: 137–140. DOI 10.1007/s13659-013-0036-5.
53. Al-Fatimi M., Wurster M., Lindequist U. Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Volatile Oil of *Ganoderma pfeifferi* Bres // *Medicines* 2016, 3(2): doi.org/10.3390/medicines3020010.
54. Велигодська А.К., Федотов О.В. Отримання та аналіз препаратів каротиноїдів деяких штамів ксилотрофних базидіомицетів // *Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Ekol.* 2016, 24(2): 290–294. doi:10.15421/011637.
55. Banks A.M., Song L., Challis G.L., Bailey A.M., Foster G.D. Bovistol B, bovistol D and strossmayerin: Sesquiterpene metabolites from the culture filtrate of the basidiomycete *Coprinopsis strossmayeri* // *PLoS ONE.* 2020, 15(4): doi.org/10.1371/journal.pone.0229925.
56. de Mattos-Shipley K.M.J., Foster G.D., Bailey A.M. Insights into the Classical Genetics of *Clitopilus passeckerianus* – the Pleuromutilin Producing Mushroom // *Front Microbiol.* 2017, 8: 1056. doi: 10.3389/fmicb.2017.01056.
57. Dong C.L., Li L.X., Cui Z.H., Chen S.W., Xiong Y.Q., Lu J.Q., Liao X.P., Gao Y., Sun J., Liu Y.H. Synergistic Effect of Pleuromutilins with Other Antimicrobial Agents against *Staphylococcus aureus* In Vitro and in an Experimental *Galleria mellonella* Model // *Front Pharmacol.* 2017; 8: 553. doi: 10.3389/fphar.2017.00553.
58. Liu H., Xiao S., Zhang D., Mu S., Zhang L., Wang X., Xue F. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Pleuromutilin Derivatives // *Biol. Pharm.* 2015, 38: 1041–1048.

59. Essig A., Hofmann D., Münch D., Gayathri S., Künzler M., Kallio P.T., Sahl H.G., Wider G., Schneider T., Aebi M. Copsin, a Novel Peptide-based Fungal Antibiotic Interfering with the Peptidoglycan Synthesis // *J Biol Chem*. 2014, 289(50): 34953–34964. doi: 10.1074/jbc.M114.599878.
60. Thongbai B., Surup F., Mohr K., Kuhnert E., Hyde K. D., Stadler M. Gymnopalynes A and B, Chloropropynyl-isocoumarin Antibiotics from Cultures of the Basidiomycete *Gymnopus sp.* // *Journal of Natural Products*. 2013, 76(11): 2141–2144. doi:10.1021/np400609f.
61. Richter C., Helaly S. E., Thongbai B., Hyde K.D., Stadler M. Pyristriatins A and B: Pyridino-Cyathane Antibiotics from the Basidiomycete *Cyathus cf. striatus* // *Journal of Natural Products*. 2016, 79(6): 1684–1688. doi:10.1021/acs.jnatprod.6b00194.
62. Khaouane L., Si-Moussa C., Hanini S., Benkortbi O. Optimization of culture conditions for the production of Pleuromutilin from *Pleurotus Mutilus* using a hybrid method based on central composite design, neural network, and particle swarm optimization // *Biotechnology and Bioprocess Engineering*. 2012, 17(5): 1048–1054. doi:10.1007/s12257-012-0254-4.
63. Sun S., Ai L., Zhang H., Weng C., Lai C., Liu L. Enhanced production of pleuromutilin by *Pleurotus mutilus* and study on its molecular structure // *Food Chemistry*. 2017, 230: 350–353. doi:10.1016/j.foodchem.2017.03.064.
64. Ozdal M., Gulmez O., Ozdal O.G., Algur O.F. Antibacterial and antioxidant activity of mycelial extracts of different *Pleurotus* species // *Food and Health*. 2019, 5(1): 12-18. <https://doi.org/10.3153/FH19002>
65. Sachan R.S.K., Das S., Singh S., Khanna C. Extraction of Chitosan from Basidiomycetes species and analysis of its antimicrobial property // *Think India Journal*. 2019, 22 (17): 4248-4257.
66. Cilerdzic J, Kosanic M, Stajic M, Vukojevi J., Rankovic B. Species of Genus *Ganoderma* (*Agaricomycetes*) Fermentation Broth: a Novel Antioxidant and Antimicrobial Agent // *Int J Med Mushrooms*. 2016; 18(5):397-404.

- 67.Дзигун Л.П., Кудрінецька А.В., Дуган О.М. Антимікробні властивості ксилотрофного базидіоміцету *Laetiporus sulphureus* (bull.: fr.) murrill // *Вісн. Нац. ун-ту "Львів. політехніка"*. 2011, 700: 156-160.
- 68.Зінченко О. Ю, Міресь С. Л. Вплив метаболітів базидіоміцетів на ріст умовно-патогенних бактерій // *Мікробіологія і біотехнологія*. 2016, 3: 69-80. doi.org/10.18524/2307-4663.2016.3(35).78130.
- 69.Зінченко О. Ю, Міресь С. Л. Антимікробні властивості міцелію та екстрактів плодових тіл *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst // *Мікробіологія і біотехнологія*. 2018, 2: 49–59. doi.org/10.18524/2307-4663.2018.2(42).134288.
- 70.Poyedinok N. L., Mykhaylova O. B., Negriyko A. M., Dudka I. A., Vasilyeva B. F., Efremenkova O. V. Induction of antimicrobial activity of some macromycetes by low-intensity light // *Biotechnologia acta*. 2015, 8 (1): 63-70.
- 71.Іванова Т. С., Бісько Н. А., Мегалінська Г. П. Фізіологічна активність *Schizophyllum commune* та *Trametes versicolor* при культивуванні на сухарній крихті // *Вісник ОНУ*. 2015, Т.20, 2 (37): 83-90. doi 10.18524/2077-1746.2015.2(37).55001
- 72.Ivanova T. S., Bisko N. A., Krupodorova T. A., Barshteyn V. Yu. Breadcrumb as a New Substrate for *Trametes versicolor* and *Schizophyllum commune* Submerged Cultivation // *Korean Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2014, 42 (1): 67-72. doi.org/10.4014/kjmb.1309.09004
- 73.Krupodorova T., Barshteyn V., Kizitska T., Kvasko H., Andriiash H., Tigunova O. Effect of ultraviolet C irradiation on growth and antibacterial activity of *Fomitopsis betulina* (Bull.) // *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 2018, 4 (03): 001–006. doi.org/10.30574/gscbps.2018.4.3.0073
- 74.Krupodorova T., Barshteyn V., Pokas E. Antibacterial activity of *Fomitopsis betulina* cultural liquid // *EUREKA: Life Sciences*. 2019, 6: doi: 10.21303/2504-5695.2019.001066.
- 75.Krupodorova T.A., Barshteyn V.Yu., Kizitska T.O., Pokas E.V. Effect of cultivation conditions on mycelial growth and antibacterial activity of *Lentinula*

- edodes* and *Fomitopsis betulina* // *Czech Mycol.* 2019, 71(2): 167–186. doi.org/10.33585/cmy.71204.
76. Ferreira-Silva V., Gusmao N.B., Gibertoni T.B. Antibacterial activity of Ethyl Acetate Extract of Agaricomycetes collected in Northeast Brazil // *Journal of Fungal Biology.* 2017, 7(4): 267–274. Doi 10.5943/cream/7/4/3.
77. Krupodorova T.A., Barshteyn V.Y., Zabeida E.F., Pokas E.V. Antibacterial Activity of Macromycetes Mycelia and Culture Liquid // *Microbiology and Biotechnology Letters.* 2016, 44 (3): 246-253. doi.org/10.4014/mbl.1603.03003.
78. Vanitha C., Manjunathan J., Aravind R., Kumar M., Kaviyarasan V. Antimicrobial Activity of *Omphalotus olivascens* // *Am. J. PharmTech Res.* 2012, 2 (3): 578-584.
79. Горноста́й Т. Г., Чхенкели В. А., Пензина Т. А., Полякова М. С., Боровский Г. Б. Изучение антирадикальной и антимикробной активности водно-спиртовых экстрактов плодовых тел и мицелия *Inonotus rheades* (pers.) Bondartsev & Singer // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2014, №5 (99): 76 – 79.
80. Семина Н. А., Сидоренко С. В., Резван С. П., Грудинина С. А., трачунский Л. С., Стецюк О. У., Козлов Р. С., Эйдельштейн М. В., Ведьмина Е. А., Столярова Л. Г., Власова И. В., Середа З. С. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) // *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2004, 6 (4): 306-359.
81. Valgas C., de Souza S. M., Smania E. F. A., Smania A. Screening methods to determine antibacterial activity of natural products // *Brazilian Journal of Microbiology.* 2007, 38: 369–380.
82. Ayyash M., Johnson S.K., Liu S.Q., Mesmari N., Dahmani S., Al-Dhaheri A., Kizhakkayil J. *In vitro* investigation of bioactivities of solid-state fermented lupin, quinoa and wheat using *Lactobacillus* spp. // *Food Chem.* 2018, 275:50-58. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.09.031.
83. Gunes H., Gulen D., Mutlu R., Gumus A., Tas T., Eren Topkaya A. Antibacterial effects of curcumin: an in vitro minimum inhibitory concentration study //

- Toxicology and Industrial Health*, 2013, 32(2): 246-250. doi:10.1177/0748233713498458.
84. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) EUCAST Discussion Document E. Dis 5.1: determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution // *Clin. Microbiol. Infect.* 2003, 9: 1–7.
85. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 21st Informational Supplement. M100-S21*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
86. Glamoclijaa J., Cirica A., Nikolica M., Fernandesb A., Barrosb L., Calhelhab R.C., Ferreirab I.C.F.R., Sokovica M., van Griensvenc L.J.L.D. Chemical characterization and biological activity of Chaga (*Inonotus obliquus*), a medicinal “mushroom” // *J Ethnopharmacol.* 2015, 162:323-32. doi: 10.1016/j.jep.2014.12.069.
87. Petrovic P., Ivanovic K., Octrue C., Tumara M., Jovanovic A., Vunduk J., Niksic M., Pjanovic R., Bugarski B., Klaus A. Immobilization of Chaga extract in alginate beads for modified release: simplicity meets efficiency // *Hem. Ind.* 2019, 73 (5): 325-335.
88. Fijalkowska A., Muszynska B., Sulkowska-Ziaja K., Kala K., Pawlik A., Stefaniuk D., Matuszewska A., Piska K., Pekala E., Kaczmarczyk P., Piętka J., Jaszek M. Medicinal potential of mycelium and fruiting bodies of an arboreal mushroom *Fomitopsis officinalis* in therapy of lifestyle diseases // *Scientific Reports*. 2020, 10: 20081. doi.org/10.1038/s41598-020-76899-1.
89. Heleno S.A., Barros L., Martins A., Queiroz M.J.R.P., Morales P., Fernandez-Ruiz V., Ferreira I.C.F.R. Chemical composition, antioxidant activity and bioaccessibility studies in phenolic extracts of two *Hericium* wild edible species // *LWT - Food Science and Technology*. 2015: doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.040.
90. Wong K.H., Sabaratnam V., Abdullah N., Kuppusamy U.R., Naidu M. Effects of Cultivation Techniques and Processing on Antimicrobial and Antioxidant

- Activities of *Hericiium erinaceus* (Bull.:Fr.) Pers. Extracts // *Food Technol. Biotechnol.* 2009, 47 (1): 47–55.
91. Julian A.V., Wright C.A., Reyes R.G. Prelude to Successful Cultivation of *Hericiium* in the Philippines: Understanding its Mycelial Growth Response on Different Culture Media and its Antibacterial Activity // *Int.J. Pharm. Res. Allied Sci.* 2018, 7(2):1-7.
92. Liu J.H., Li L., Shang X.D., Zhang J.L., Tan Q. Anti-Helicobacter pylori activity of bioactive components isolated from *Hericiium erinaceus* // *Journal of Ethnopharmacology.* 2016, 183:54-58. doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.004
93. Kim J.Y., Woo E-E., Lee I.K., Yun B.S. New antioxidants from the culture broth of *Hericiium coralloides* // *J. Antibiot.* 2018, 71(9): 822-825. doi:10.1038/s41429-018-0067-6.
94. Hwang C.H., Jaki B.U., Klein L.L., Lankin D.C., McAlpine J.B., Napolitano J.G., Fryling N.A., Franzblau S.G., Cho S.H., Stamets P.E., Wang Y., Pauli G.F. Chlorinated Coumarins from the Polypore Mushroom *Fomitopsis officinalis* and Their Activity against *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Nat. Prod.* 2013, 76(10), 1916–1922. doi:10.1021/np400497f.
95. Mu H., Zhang A., Zhang W., Cui G., Wang S., Duan J. Antioxidative Properties of Crude Polysaccharides from *Inonotus obliquus* // *Int J Mol Sci.* 2012; 13(7): 9194–9206.

ДОДАТОК 1

1. Бондарук С.В., Кернер А.О., Красінько В.О. Антимікробні речовини базидіоміцетних грибів як альтернатива антибіотикам // *Матеріали VIII науково-практична конференції Школи молодих науковців АТ «ФАРМАК»* (Київ, АТ «Фармак», 19 листопада 2020 р.) – С. 5-6.
2. Бондарук С.В., Красінько В.О. Антибактеріальні властивості плодових тіл представників відділу Basidiomycota // *Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції «Майбутній науковець – 2020»* (м. Сєвєродонецьк, СНУ ім. В. Даля, 4 грудня 2020 р.) – С. 26-27.
3. Kerner A.O., Bondaruk S.V., Krasinko V.O. Prospects of the Basidiomycetes in the fight against micromycetes-causing diseases // *Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції «Майбутній науковець – 2020»* (м. Сєвєродонецьк, СНУ ім. В. Даля, 4 грудня 2020 р.) – С. 27-28.
4. Bondaruk S.V., Krasinko V.O. Prospects of basidiomycetes in the fight against infectious diseases // *Матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development»* (Харків, НФаУ 18-19 березня 2021 р.) – С. 209-210.
5. Бондарук С.В., Красінько В.О. Полісахариди базидіоміцетів як перспективні компоненти лікарських засобів // *Збірник матеріалів V Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів»*(Харків, НФаУ, 19 березня 2021 р.) – С. 21-22.
6. Бондарук С.В., Красінько В.О. Біотехнологічні аспекти отримання противірусних агентів із базидіоміцетів // *Матеріали I міжнародної науково-практичної Інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології»* (Харків, НФау, 25 березня 2021 р.) – С. 105-106.
7. Бондарук С.В., Красінько В.О. Аналіз антибактеріальних властивостей макроміцетів // *Матеріали 87 Міжнародної наукової конференції молодих учених, аспірантів і студентів "Наукові здобутки молоді – вирішенню проблем харчування людства у XXI столітті"* (м. Київ, НУХТ, 15–16 квітня 2021 р.) – Ч.1., - С. 391.
8. Бондарук С.В., Красінько В.О. Перспективи використання базидіоміцетів у терапії // *Збірник тез доповідей II Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та обдарованої молоді* (м. Рівне, РМА, 15 – 16 квітня 2021 р.) – С. 29-30.

9. Бондарук С.В., Красінько В.О. Біотехнологічний синтез базидіоміцетного антибіотика плейромутиліну // *Матеріали Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції «Сучасні аспекти створення лікарських засобів»* (Харків, НФаУ, 16 квітня 2021 р.). – С. 68.
10. Бондарук С.В., Красінько В.О. Можливості використання базидіоміцетів у боротьбі з хворобами, викликаними *Staphylococcus aureus* // *Матеріали XV Всеукраїнської науково-практичної конференції «Біотехнологія XXI століття»* (м. Київ, КПІ ім. Ігоря Сікорського, 23 квітня 2021 р.) – С. 21.
11. Бондарук С.В., Красінько В.О., Ломберг М.Л., Михайлова О.Б., Аль-Маалі Г.А. Дослідження антибактеріальних властивостей екстрактів деяких базидієвих грибів з Колекції культур шапинкових грибів (ІВК) // *Матеріали міжнародної конференції молодих учених «Актуальні проблеми ботаніки та екології»* (м. Київ, 20-22 жовтня 2021 р.). – С. 56.
12. Бондарук С.В., Кернер А.О. Перспектива використання екстрактів базидієвих грибів як природних фунгіцидних засобів // *Матеріали ІХ науково-практичної конференції Школи молодих науковців АТ «ФАРМАК»* (Київ, АТ «Фармак», 29 жовтня 2021 р.) – С. 13-14.
13. Бондарук С.В., Красінько В.О. Антибактеріальні властивості базидієвих грибів роду *Ganoderma* // *Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Майбутній науковець – 2021»* (м. Сєвєродонецьк, СНУ ім. В. Даля, 3 грудня 2021 р.) – 235-236.

гурацією, яка визначається за даними монокристалного рентгенівського експерименту.

Наші дослідження серії похідних бензтиазіну показали, що утворення хіральных кристалів сполуками, що не містять класичного асиметричного атому, є властивістю молекул, що містять SO₂ групу. Для отриманих трьох пар таких неklasичних енантіомерних кристалів досліджено їх біологічну активність. Показано, що у випадку анальгетичної дії енантіомерні кристалічні форми мають різний рівень біологічної активності, але немає чіткої закономірності між типом енантіомерної форми та біологічною дією. Діуретичні властивості в усіх парах виявилися сильнішими в енантіомерних кристалічних формах, що містять один тип конформації молекули.



Рис. 1. Хіральні кристали спиртового розчину Гідрохлортиазиду з різною конфігурацією

При цьому для похідної бензтиазіну з циклопропільним замісником одна енантіомерна кристалічна форма проявляла антидіуретичну дію, а протилежна була в три рази сильніше Гідрохлортиазиду, що використовувався як препарат порівняння.

Однією з реальних небезпек фармацевтичного виробництва є здатність кристалічних форм змінювати свою будову під дією зовнішнього впливу, перш за все, механічного подрібнення або дії тиску в процесі таблетування. Тому актуальною задачею нашої наукової групи стало вивчити серію об'єктів, для яких кристалічна будова була досліджена експериментальними методами до поліморфного переходу під дією тиску та після нього, або були проведені вимірювання за різних значень тиску, а поліморфний перехід не відбувся.

Зазвичай такі експериментальні дослідження дуже дорогі і вимагають коштовного обладнання. Тому було розроблено методику вивчення кристалічних структур та моделювання їх деформації квантово-хімічними методами. Такі теоретичні дослідження дадуть змогу передбачити можливість поліморфного переходу певної кристалічної форми та відкорегувати технологічні операції згідно з отриманими даними моделювання.

АНТИМІКРОБНІ РЕЧОВИНИ БАЗИДІОМІЦЕТНИХ ГРИБІВ ЯК АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБІОТИКАМ Бондарук С.В, Кернер А.О.

Вступ. Неконтрольоване використання антибіотиків стало причиною виникнення та поширення антибіотикорезистентності серед патогенних мікроорганізмів. Розповсюдження даної властивості серед мікроорганізмів ставить під загрозу можливість швидкого та ефективного лікування інфекційних хвороб. Зараз практично до кожної групи антибіотиків існують резистентні мікроорганізми. Виходом із такої си-

туації є пошук нових речовин із антибактеріальними властивостями.

Про бактеріостатичні і бактерицидні властивості грибів відомо давно. Тривалий період їх використовували у народній медицині, але за останнє століття проведено безліч наукових досліджень із визначено біологічно активні речовини грибів, які володіють антибактеріальними властивостями. Зокрема, було виявлено понад 150 видів грибів, які здатні синтезувати антибактеріальні сполуки та можуть використовуватись для промислового отримання потенційно дієвих антибіотиків. Перевагою використання грибів для отримання антибіотиків є можливість одночасної утилізації відходів різних виробництв як субстратів для промислового культивування базидіоміцетів. Як антибактеріальні сполуки базидіоміцетного походження значного поширення набувають антибіотики плейромутиліни, які вже понад 30 років використовуються у ветеринарній медицині та не викликають резистентності.

Мета дослідження. Теоретичне обґрунтування перспективності дослідження антибактеріальних властивостей плейромутиліну та його похідних як потенційних антибіотиків.

Матеріали і методи. Проведено пошук, аналіз та систематизацію сучасних літературних даних щодо особливостей біосинтезу антибактеріальних речовин базидіоміцетного походження, особливу увагу приділено плейромутилінам.

Результати. Плейромутиліни належать до дитерпенових сполук і як грибні метаболіти вперше були виділені на початку 1950-х рр. Унікальним механізмом біологічної дії цих сполук є їх здатність пригнічувати синтез бактеріального білка, зв'язуючись з пептидилтрансферазним центром рибосоми. Було порівняно отримання плейромутилінів хімічним синтезом та біотехнологічним способом: під час культивування *Pleurotus mutilus*. Порівняння антибактеріальних властивостей різних модифікацій плейромутилінів по відношенню до грампозитивних та грамнегативних культур показало більшу ефективність сполук біологічного походження.

Дослідження взаємодії плейромутиліну із іншими комерційними антибіотиками для боротьби із захворюваннями, спричиненими резистентними до антибіотиків штаммами *S. aureus*, дозволили виявити, що використання комбінації тетрациклінів та плейромутилінів для боротьби із даною групою збудників може бути досить перспективним.

У результаті модифікації структури плейромутиліну китайськими вченими було отримано його похідні та проведено визначення мінімальних інгібуючих концентрацій по відношенню до найрозповсюдженіших збудників інфекційних хвороб. Показано високу активність похідних плейромутиліну проти *Staphylococcus aureus* (MIC 0,125, 0,25 мкг / мл), *Streptococcus suis*. (MIC 2 мкг / мл), *Streptococcus agalactiae* (MIC 0,5 мкг / мл) та *Staphylococcus epidermidis* (MIC 0,25 мкг / мл).

Антибактеріальні властивості похідної сполуки плейромутиліну – лефамуліну були досліджені по відношенню до мультирезистентних культур клінічних ізолятів збудників бактеріальних інфекційних хвороб. Вплив лефамуліну визнано ефективним порівняно з використанням комерційних антибіотиків.

Висновки. Отже, біотехнологічне одержання плейромутилінів на основі культивування вищих базидіоміцетів є перспективним для боротьби із бактеріальними збудниками захворювань.

кандидатом вирішення створення ефективної та безпечної вакцини проти лихоманки вірусу Денге.

Література:

1. Amorim J. H., Porchia B.F.M.M., Balan A., Cavalcante R.C.M., da Costa, S.M., de Barcelos Alves A.M., de Souza Ferreira L.C. Refolded dengue virus type 2 NS1 protein expressed in *Escherichia coli* preserves structural and immunological properties of the native protein. *Journal of Virological Methods*. 2010, 167(2): 186-192.

2. Puspasari F., Putri R.D., Aisyah Damayanti R.R.R., Yuwita A., Alisjahbana B., Natalia D. Construction and expression of a synthetic gene encoding nonstructural glycoprotein NS1 of dengue 2 virus in *Pichia pastoris*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017, 7(8): 689-693.

3. Sankar S.G., Dhanajeyan K.J., Paramasivan R., Thenmozhi V., Tyagi B.K., Vennison S.J. High-level expression of functionally active Dengue-2 non-structural antigen 1 production in *Escherichia coli*. *BioMed Research International*. 2013, 343195.

**АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ПЛОДОВИХ ТІЛ ПРЕДСТАВНИКІВ
ВІДДІЛУ *BASIDIOMYCOTA***

Бондарук С.В., ФБ-1-2М

Красінько В.О., к.т.н., доцент кафедри мікробіології та біотехнології
Національний університет харчових технологій

ВСТУП. Оскільки проблема антибіотикорезистентності сьогодні досить широко поширена, пошук нових антибактеріальних речовин є метою багатьох досліджень. Оскільки про антибактеріальні властивості грибів відомо давно, значна кількість публікацій зосереджена на дослідженні антибактеріальних речовин базидіоміцетних грибів.

МЕТА – провести аналіз літературних джерел за останні 5 років для встановлення базидіоміцетних грибів із найбільш перспективними антибактеріальними властивостями.

РЕЗУЛЬТАТИ. Для проведення досліджень антибактеріальних властивостей базидіоміцетів використовують як плодові тіла грибів так і вегетативний міцелій. Вивчення антибактеріальних властивостей екзометаболітів базидіоміцетних грибів, які виділяються при вирощуванні грибів у середовище, практично не відбувається. Варто зазначити, що значна увага до антибактеріальних властивостей грибів зумовлена тим, що базидіоміцетні гриби при вирощуванні на відходах різних виробництв, що дозволить отримати продукт із значно меншою собівартістю ніж при використанні більш дорогих субстратів.

Досить часто для дослідження антибактеріальних властивостей використовується певна кількість базидіоміцетних грибів для порівняння їх властивостей та вибору найкращого варіанту. Так турецькими вченими було порівняно антибактеріальні властивості плодових тіл *Boletus edulis*, *Cantharellus cibarius*, *Craterellus cornucopioides*, *Hydnum repandum* та *Agaricus bisporus*. Крім використання різних видів базидіоміцетів, було використано різні розчинники: метанол та ацетон. Для встановлення антибактеріальних властивостей базидіоміцетних грибів було проведено метод мікророзведень та метод дискової дифузії. Для контролю досліджень було використано хлорамфенікол, офлоксацин та ампіцилін. У результаті дослідження було встановлено, що антибактеріальні властивості залежать від розчинника та мали різні концентрації. Найкращими антибактеріальними властивостями володіють *Boletus edulis* та *Craterellus cornucopioides* [1].

Оскільки про антибактеріальні властивості представників роду *Pleurotus* відомо давно значна кількість досліджень зосереджена на можливості використання різноманітних відходів у якості субстрату. У якості відходів виробництв було використано кавовий шрот, зерно пшениці, соломю сорго та горохову. Вирощені плодові тіла *Pleurotus ostreatus* та *Pleurotus florida* для використання у дослідженнях антибактеріальних властивостей висушували та екстрагували метанолом, етанолом та водою. У результаті дослідження отриманих екстрактів на антибактеріальні властивості методом дифузії в агар, було встановлено, що водні екстракти володіють значно меншими антибактеріальними властивостями порівняно із метанольними та етанольними. Також варто відмітити, що при вирощування на кавовому шроті та солomé сорго антибактеріальні властивості досліджуваних культур були вищими, ніж при використанні інших субстратів [2].

ВИСНОВКИ. Отже, використання базидіоміцетних грибів для отримання біологічно активних речовин із антибактеріальними властивостями є можливим та актуальним на сьогоднішній час. Перевагою використання грибів у якості джерела антибактеріальних речовин є можливість їх вирощування на відходах виробництв.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Ozcan O., Ertan F. Beta-glucan Content, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Some Edible Mushroom Species. *Food Science and Technology*. 2018, 6(2): 47-55.
2. Gashaw G., Fassil A., Redi F. Evaluation of the Antibacterial Activity of *Pleurotus* spp. Cultivated on Different Agricultural Wastes in Chiro, Ethiopia *Int J Microbiol*. 2020, 2020: doi: 10.1155/2020/9312489.

PROSPECTS OF THE BASIDIOMYCETES IN THE FIGHT AGAINST MICROMYCETES-CAUSING DISEASES

Kerner A.O., Bondaruk S.V., PhB-1-2M

Krasinko V.O., Associate Professor, Candidate of Technical Sciences

National University of Food Tehnologies

Aspergillus spp. are filamentous, environmental fungi that cause a wide spectrum of infections in humans, including hypersensitivity reactions, chronic pulmonary infections (aspergillosis), and acute life-threatening infections, the latter occurring primarily in immunocompromised individuals. For the treatment of aspergillosis in medical practice use such antifungal drugs as Azoles, Amphotericin B, Echinocandins, etc. However, epidemiological research demonstrated an increase in the prevalence of resistance of *Aspergillus* spp to these antifungal drugs.

This trend leads to the search for new antifungal compounds, especially of natural origin. Natural compounds with biological activity are normally present in plants, mushrooms, and other natural sources. Antifungal compounds with more or less strong activities could be isolated from many mushroom species and could be beneficial for humans.

Candida albicans, the causative agent of candidiasis, also acquires significant resistance to antifungal drugs. Numerous studies indicate high antifungal activity of such basidiomycetes as *Daedaleopsis confragosa*, *Ganoderma lucidum*, *Trametes gibbosa*, *Trametes elegans*, *Coprinellus congregatus*, *Auricularia polytricha* (Table 1). Moreover, in most cases, antifungal activity is manifested against pathogens of other diseases (cryptococcosis, aspergillosis, dermatomycosis).

Table 1. Antifungal Activity of Some Basidiomycetes

Fungal Species	Microfungi	Minimal inhibitory concentrations, mg \ ml	A substance with antifungal activity	References
<i>Daedaleopsis confragosa</i>	<i>Candida albicans</i>	32	Aqueous extract of mycelium	[1]
	<i>Aspergillus fumigatus</i>			
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>			
<i>Trametes gibbosa</i>	<i>C. albicans</i>	32	Ethanollic extract of mycelium	[2]
	<i>A. fumigatus</i>			
<i>Trametes elegans</i>	<i>C. albicans</i>	25	Methanolic extract of the basidiocarp	[3]
	<i>Candida tropicalis</i>	50		

Design of new antifungal drugs is currently a very important biotechnological direction, given the growing resistance of pathogenic micromycetes to existing drugs. Numerous studies indicate that fungal metabolites have significant antifungal activity and can be used to obtain new active pharmaceutical ingredients.

References:

1. Knežević A., Stajić M., Živković L. et al. Antioxidative, and Genoprotective Properties of Extracts from the Blushing Bracket Mushroom, *Daedaleopsis confragosa* (Agaricomycetes). Int J Med Mushrooms. 2017;19(6):509-520.

2. Knežević A., Stajić M., Sofrenić I., Stanojković T., Milovanović I. et al. (2018) Antioxidative, antifungal, cytotoxic and antineurodegenerative activity of selected *Trametes* species from Serbia. Plos One 13(8)

3. Adeyelu A.T., Oyetayo V.O., Onile T.A. et al. Anticandidal Effect of Extracts of Wild Polypore, *Trametes elegans*, on *Candida* Species Isolated from Pregnant Women in Selected Hospitals in Southwest Nigeria. Microbiology Research Journal International, 20(2), 2017, 1- 10.

АНАЛІЗ РИНКУ ВИРОБНИЦТВА АНТИБІОТИКІВ ГРУПИ ТЕТРАЦИКЛІНІВ

Романовська Л.А., БТ-91 мп

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Мета і завдання. Метою даної роботи було провести маркетингові дослідження на фармацевтичному ринку України й у світі виробництва антибіотиків на прикладі препаратів групи тетрациклінів.

Завдання: розглянути основних вітчизняних виробників антибіотиків, номенклатуру вітчизняних антибактеріальних лікарських засобів; проаналізувати співвідношення препаратів вітчизняного та зарубіжного виробництва на ринку України.

Об'єкт дослідження. Об'єктом даного дослідження були статистичні дані ресурсів Центру співпраці ВООЗ із методології статистичного аналізу лікарських засобів та Державного реєстру лікарських засобів України.

Результати дослідження. Активне використання антибіотиків групи тетрациклінів за різними показниками у 50-х роках 20 століття призвело до появи стійких мікроорганізмів. Після тривалої паузи в розвитку антибіотиків групи тетрациклінів зараз їх застосовують все частіше для лікування інфекційних хвороб, спричинених мультирезистентними штамми бактеріями. Наприклад, при остеопоротичній/остеопенічній втраті кісток, для лікування зовнішніх пошкоджень шкіри, акне.

Для аналізу асортименту антибіотиків групи тетрациклінів на фармацевтичному ринку України й у світі, в ході аналізу, користувались ресурсами Центру співпраці ВООЗ із

Analysis of the reasons for the popularity of cider from both producers and consumers, leads to the following results. The reason is that, in addition to its taste, cider has a number of useful indicators.

- Cider is low in calories compared to other alcoholic beverages: 100 grams of dry cider contains 40 kcal.
- In moderation, cider is good for digestion. It stimulates the stomach and intestines, normalizes peristalsis, blood pressure, and increases appetite and mood.
- Does not leave an unpleasant aftertaste, is not very intoxicating and does not cause a hangover. This is the difference between high-quality and low-quality drink.
- Contains substances that normalize metabolism. Thanks to them, a person loses extra pounds.

And the reason for the popularity of producers is the high demand for cider products.

Conclusions. Thus, the revival of cider production in Ukraine and bringing it to the current level is relevant in terms of saturating the market with delicious and healthy natural drinks, of course, with their conscious consumption.

PROSPECTS OF BASIDIOMYCETES IN THE FIGHT AGAINST INFECTIOUS DISEASES

Bondaruk S.V.

Scientific supervisor: Krasinko V.O.

National University of Food Technology, Kyiv, Ukraine
svitlana.bondaru@gmail.com

Introduction. There is a constant need for new biologically active compounds with medicinal properties. Only a relatively low amount of biologically active compounds is used in prescription drugs. Biologically active compounds with a therapeutic effect are often chemically linked. Therefore, it is important to discover new biologically active molecules that can potentially be processed into drugs. Mushrooms have proved to be an excellent, although insufficiently studied, source of biologically active compounds with therapeutic potential.

Mushrooms present a rich source of biologically active natural compounds. Besides, mushroom extract is considered an important tool for the prevention and treatment of many diseases for millennia in some countries. Fungi are known to contain immunomodulatory compounds that help improve the immune function of cancer patients during radiotherapy and chemotherapy. The main bioactive compounds extracted from fungi are known for their antioxidant, antitumor, and antimicrobial properties. Many studies are aimed at determining biologically active compounds of basidiomycete origin with antibacterial properties.

Aim. The study aims at characterizing biologically active compounds of basidiomycetes with antibacterial properties.

Materials and methods. We used the descriptive research method: literary and Internet sources that are freely available were analyzed.

Results and discussion. Many Basidiomycetes mushrooms contain biologically active polysaccharides, some of which exhibiting hematological, antiviral, antitumor, antibiotic, antibacterial, and immunomodulating activities. *Flammulina velutipes* one of the most popular mushrooms, with high nutrition levels of vitamins, amino acids, polysaccharides, and fiber, has been widely cultivated and consumed all over the world. The polysaccharides of *F. velutipes* (FVP and FVP2) are the major active component in *F. velutipes* that have a lot of biological activities

such as immunity-enhancing, memory-improving, antioxidant, decrepitude-resisting, and tumor-suppressing. FVP and FVP2 showed a low inhibitory effect on bacteria and fungi, while the polysaccharide-iron complex FVP-Fe and FVP2-Fe had no antifungal activity against the yeast, *Rhizopus* and *Aspergillus*. However, FVP-Fe and FVP2-Fe significantly inhibited the growth of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* and had a relatively strong antioxidant activity to neutralize the superoxide anionic radical.

The antibacterial activity of basidiomycetes *Pleurotus sajor caju*, *Ganoderma lucidum*, *Coltricia perennis*, *Onnia tomentosa* and *Polyporus mori* is also associated with polysaccharides. For *Coltricia perennis*, *Onnia tomentosa* and *Polyporus mori*, in addition to polysaccharides, antibacterial activity is also characteristic of components such as terpenoids. These components have antibacterial activity against bacteria, but terpenoids are better than polysaccharides. Terpenoids constitute one of the largest groups of naturally occurring compounds in plant, animal, and protista kingdoms, being characterized by their great diversity of chemical structure. Various terpenoids of plant origin have been developed as important medicinal drugs. In contrast, fewer fungal terpenoids have been developed in the medical field.

Conclusions. Biologically active compounds of fungi are extremely diverse in chemical nature and biological properties. Among the biologically active compounds of basidiomycetes with antibacterial properties, polysaccharides and terpenoids play the greatest role.

PROSPECT OF PRODUCTION BIOLOGICALLY OF ACTIVE ADDITIVES OF PROBIOTICS

Fesenko L. O.

Scientific supervisor: Dvinskykh N.V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Biotechnology.nuph@gmail.com

Introduction. Employment and activity of humanity result in violation of the mode of reception of meal. And it, first of all, result to the diseases and problems with a gastrointestinal tract, lowering of equilibrium of important bacteria of probiotic, that are important as antagonists of pathogenic microorganisms that can get to the stomach and bowels causing the diseases of organism.

Aim. To describe the modern pharmaceutical market of probiotics with the aim of establishment of necessity, development and applying in industry new domestic symbiotic dietary additions on the basis of different forms of probiotic microorganisms.

Materials and methods. We used the descriptive research method: literary and Internet sources that are freely available were analyzed.

Results and discussion. Probiotics are traditionally considered sharply necessary in metropolises and districts that suffered during an accident on Chernobyl nuclear power station..

A global report about development on market of additives of probiotic shows, that the world market of these preparations will stably grow - even with taking into account influence on industry of epidemic of COVID - 19. On prognoses, for period 2019-2025 he will increase on the average on 6%, that will allow to the probiotics and prebiotics firmly to take the place in the general niche of dietary additions and other functional preparations. The sharp jump of demand on such products was observed already in the third and fourth quarter of 2020.

In Ukraine demand is on preparations of probiotic and dietary additions very precedes domestic production. A maximal income from the sale of additions of probiotic comes to the

ПОЛІСАХАРИДИ БАЗИДІОМІЦЕТІВ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ КОМПОНЕНТИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Бондарук С.В., Красінько В.О.

Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна

Вступ. Про фармакологічні властивості метаболітів грибів відомо уже тривалий час, тому цілком закономірними є велика увага й обґрунтований науковий інтерес, які викликають у фахівців галузі біотехнології і фармації ці фізіологічно активні з'єднання природного походження. Серед компонентів біомаси базидіальних грибів найперспективнішими біологічними властивостями і потенціалом для використання як лікарських засобів володіють полісахариди, терпеноїди, фенольні сполуки, амінокислоти та інші. Грибні полісахариди є, мабуть, найбільш вивченими метаболітами, що характеризуються протипухлинними, антибактеріальними, антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями.

Мета дослідження. Детальний аналіз та узагальнення сучасних літературних даних щодо перспектив одержання та практичного використання полісахаридів базидіоміцетного походження.

Матеріали та методи. Проведено аналіз сучасних літературних даних із метою наведення характеристики біологічно активних речовин, синтезованих базидіоміцетними грибами.

Основні результати. Цілеспрямоване культивування базидіоміцетних грибів для одержання полісахаридів із біологічними властивостями досить поширене. Зокрема культивуванням базидіоміцета *Antrodia cinnamomea* на спеціально визначеному поживному середовищі отримують екзополісахарид із проти-запальними, антибактеріальними та фагоцитарними властивостями. На концентрацію синтезованого екзополісахариду впливало джерело азоту, рН та наявність у поживному середовищі мікроелементів. Вихід цільового екзополісахариду становив 1,36 г/л [1].

Полісахариди із біологічними властивостями також можна отримати культивуванням базидіоміцетів роду *Pleurotus*. Полісахариди, отримані культивуванням *Pleurotus ostreatus* у дослідженні [2], є ендометаболітами та характеризуються імуномодулюючою дією. Залежно від способу виділення можливе отримання декількох полісахаридних фракцій. Основним компонентом, який відповідає за імуномодулюючі властивості виділених полісахаридів, є (1 → 6) - β -D-глюкан, тому дослідниками розроблено технологію виділення полісахаридної фракції із найбільшим вмістом глюканів.

Іншими дослідниками [3] культивуванням *P. ostreatus* отримано β -D-глюкан, який називається плеуран. β -глюкани володіють протизапальними, протівірусними, протипухлинними та імуномодулюючими властивостями. Антивірусний ефект β -глюканів може бути опосередкований безпосередньо через інгібування та / або порушення вірусних частинок або опосередковано шляхом посилення протівірусної оборони господаря. Вченими було здійснено клінічні дослідження впливу вживання β -глюканів, отриманих із *P. ostreatus*, на перебіг інфекції простого герпесу. Встановлено, що при системному застосуванні

плеурану спостерігалася менша тривалість симптомів простого герпесу порівняно з групою плацебо [3].

З фармакологічної точки зору β -d- глюкани належать до групи фізіологічно активних з'єднань, які називають модифікаторами біологічної відповіді. Згідно сучасних уявлень, грибні полісахариди можуть мати як безпосередній цитотоксичний вплив, наприклад, на пухлинні клітини, так і проявляти опосередковану дію. Можливий механізм канцеростатичної дії пояснюється активацією імунної системи: β -d- глюкан зв'язується з поверхнею лімфоциту або зі специфічним сироватковим білком, який активує макрофаги та інші ефекторні клітини. Це приводить до збільшення продукції антитіл, інтерлейкінів та інтерферону. Активация імунної системи β -глюканами неспецифічна, що дозволяє використовувати їх як у профілактичних цілях, так і як допоміжний лікарський засіб при різних захворюваннях, що супроводжуються загальним зниженням імунітету [4].

Висновки. Незважаючи на різноманіття речовин, що входять до складу лікарських грибів, основними діючими компонентами є полісахариди. Літературні дані свідчать, що більшість біологічних ефектів лікарських базидіоміцетних грибів пов'язано з наявністю унікального комплексу даних з'єднань. Полісахариди, отримані при культивуванні базидіоміцетів, володіють багатьма біологічними активностями, тому є перспективними компонентами лікарських препаратів.

Список літератури

1. Zhang B.B., Guan Y.Y., Hu P.F., Chen L., Xu G.R., Liu L., Cheung P.C.K. Production of bioactive metabolites by submerged fermentation of the medicinal mushroom *Antrodia cinnamomea*: recent advances and future development // *Crit Rev Biotechnol*. 2019, 39(4):541-554.
2. Baeva E., Bleha R., Lavrova E., Sushytskyi L., Copikova J., Jablonsky I., Kloucek P., Synytsya A. Polysaccharides from Basidiocarps of Cultivating Mushroom *Pleurotus ostreatus*: Isolation and Structural Characterization // *Molecules*. 2019, 24 (15): doi.org/10.3390/molecules24152740.
3. Urbancikova I., Hudackova D., Majtan J., Rennerova Z., Banovcin P., Jesenak M. Efficacy of Pleuran (β -Glucan from *Pleurotus ostreatus*) in the Management of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020, 2020: doi: 10.1155/2020/8562309.
4. Иконникова Н.В., Лобай М.В. Биологические свойства и иммуностропные эффекты грибов рода *Cordyceps* // *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2019;2: 68–76.

**Біотехнологічні аспекти отримання противірусних агентів
із базидіоміцетів**

Бондарук С.В., Красінько В.О.

Кафедра мікробіології та біотехнології Національного університету харчових технологій,
м. Київ, Україна
svitlana.bondaru@gmail.com

Асортимент противірусних препаратів є великим, проте з часом їх ефективність знижується і у деяких випадках кількість побічних ефектів переважає над терапевтичною дією. Зважаючи на той факт, що віруси здатні пристосовуватися до вживання противірусних препаратів та на відсутність лікарських засобів, ефективних при лікуванні певних вірусних захворювань, виникає потреба у пошуках альтернатив. Базидіоміцети відомі своїми противірусними властивостями давно та не потребують значних економічних затрат на культивування, тоді як вихід цільового продукту є досить великим, тому пошук противірусних агентів серед базидіоміцетів є актуальним.

Одним із вірусів, проти яких на даний момент відсутні противірусні препарати, є вірус Денге, який є потенційно смертельною інфекцією та викликає геморагічну лихоманку. При тестуванні 5 тритерпеноїдів виділених із біомаси *Ganoderma lucidum* шляхом екстрагування різними екстрагентами було встановлено, що два виділені тритерпеноїди виявилися ефективними інгібіторами основної протеази вірусу. Дана протеаза під назвою DENV NS2B-NS3 була запропонована в якості основної мішені для відкриття ліків проти вірусу Денги через свою важливу роль в утворенні нових частинок вірусу шляхом проведення розщеплення поліпротеїнів. Найбільшою інгібуючою властивістю стосовно протеази вірусу Денге за результатами досліджень володіє тритерпеноїд ганодерманонтріол. Даний тритерпеноїд було виділено із плодових тіл, тому тривалість вирощування грибів становитиме 17-21 добу, проте використання у якості субстратів відходів сільського господарства робить технологію отримання противірусних агентів шляхом культивування *G.*

lucidum досить привабливою.

Іншими дослідниками також було досліджено протівірусну дію екстрактів, отриманих із базидіоміцетів *Lignosus rhinocerotis*, *Pleurotus giganteus*, *Hericium erinaceus*, *Schizophyllum commune*, на вірус Денге. При екстрагуванні ліофільно висушеної біомаси вказаних видів водою спостерігався помірний цитотоксичний вплив та найбільша протівірусна активність, порівняно із іншими використаними екстрагентами (етилацетат, етанол, гексан). При дослідженні елементарного складу ефективних екстрактів встановлено, що біологічно активними речовинами із протівірусною активністю були полісахариди та білки. Екстракти базидіоміцетів показали більш помітний інгібуючий ефект під час аналізу проникнення, протестованого у реальному часі. Інгібуюча активність отриманих екстрактів може ініціюватися від прикріплення і поступово зростає на етапі проникнення вірусу. Вибрані екстракти грибів були ефективнішими при додаванні одночасно з вірусом Денге, а активність проти вірусу Денге зменшувалась із збільшенням часу зараження. Це показує, що інгібуюча активність залежить від часової точки впливу.

Для ефективного лікування вірусу Денге необхідно не лише здійснити інгібування вірусу, а також знизити імунологічну реакцію, яка супроводжує дане захворювання та індукується цитокиновим каскадом. Оскільки екстракти певних базидіоміцетів демонстрували суттєве інгібування вірусу Денге вченими також досліджено ступінь впливу найефективніших екстрактів базидіоміцетів на цитокіни, які є характерними при захворюванні спричиненому вірусом Денге. На даний момент знаходження сполук здатних знизити рівень експресії цитокіну у пацієнтів з лихоманкою Денге, є надзвичайно важливим для зменшення тяжкості захворювання. Екстракти базидіоміцетів здатні знизити протизапальну активність, інгібуючи цитокіни утворені підчас перебігу лихоманки.

Таким чином, базидіоміцети є перспективним джерелом для отримання протівірусних агентів, які у майбутньому можуть стати ефективними ліками для лікування вірусу Денге.

10. Аналіз антибактеріальних властивостей макроміцетів

Світлана Бондарук, Вікторія Красінько

Національний університет харчових технологій, Київ, Україна

Вступ. Наразі триває активний пошук нових антибактеріальних речовин. Перспективним джерелом сполук з антибактеріальним ефектом є вищі базидіоміцетні гриби. На сьогодні відомо, що різні екологічні та систематичні групи макроміцетів відрізняються характером антибіотичного спектру метаболітів.

Матеріали та методи. Проаналізовано та узагальнено сучасну літературу, щодо встановлення ефективності антибактеріальних властивостей макроміцетних грибів.

Результати та обговорення. Антибактеріальні метаболіти макроміцетів вивчаються досить активно. У більшості випадків такими метаболітами є полісахариди, поліфеноли та терпеноїди. Зокрема повідомляється про антибактеріальні властивості метаболітів таких базидіоміцетів як *Coltricia perennis*, *Onnia tomentosa* та *Polyporus mori*. Вченими відзначено, що найбільша антибактеріальна активність серед терпеноїдів щодо золотистого стафілокока була більшою за зони інгібування, які спостерігали при використанні ампіциліну ($25 \pm 2,4$ мм та $20 \pm 1,2$ відповідно). Ці терпеноїди були виділені з макроміцета *C. perennis*. Також кращими антибактеріальними властивостями, ніж ампіцилін, володіють терпеноїди виділені із *O. tomentosa* [1].

Антибактеріальні властивості метаболітів макроміцетів суттєво залежать від умов культивування. Так, низькомолекулярні сполуки, виділені з культуральної рідини та біомаси *Cerrena unicolor* після культивування у ферментері об'ємом 2,5 л за температури 26 °C з використанням оптимізованого середовища Лінденберга та Холма, проявляли сильніші антибактеріальні властивості стосовно грампозитивних та грамотришечних бактерій, ніж при культивуванні до проведення оптимізації [2].

Антибактеріальними властивостями також володіє хітозан (полі-N-ацетил-D-глюкозамін) – компонент клітинної стінки макроміцетів *Ganoderma lucidum*. Із біомаси хітозан можна виділити двома способами: хімічним та ферментативним. У результаті досліджень встановлено, що хітозан, отриманий ферментним гідролізом, мав кращу антиоксидантну та антибактеріальну властивості [3].

Висновки. Антибактеріальні властивості базидіоміцетних грибів демонструють досить перспективні результати для використання у боротьбі із бактеріальними збудниками інфекційних хвороб.

Література

1. Ghosh SK. Isolation of Polysaccharides and Terpenoids from Some Basidiomycota and Their Antibacterial Activities // *British Microbiology Research Journal*. 2014, 4(2): 155-166.
2. Matuszewska A., Jaszek M., Stefaniuk D., Ciszewski T., Matuszewski Ł. Anticancer, antioxidant, and antibacterial activities of low molecular weight bioactive subfractions isolated from cultures of wood degrading fungus *Cerrena unicolor*. *PLOS ONE*. 2018, 13(6): doi.org/10.1371/journal.pone.0197044.
3. Savin, S., Craciunescu, O., Oancea, A., Ilie, D., Ciucan, T., Antohi, L. S., Oancea, F. Antioxidant, Cytotoxic and Antimicrobial Activity of Chitosan Preparations Extracted from *Ganoderma Lucidum* Mushroom. // *Chemistry & Biodiversity*. 2020, 17(7) doi:10.1002/cbdv.202000175.

Бондарук Світлана

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ БАЗИДИОМІЦЕТІВ У ТЕРАПІЇ

Кафедра мікробіології та біотехнології
Науковий керівник: канд. техн. наук Красінько В.О.
ДВНЗ «Національний університет харчових технологій»
Київ, Україна
svitlana.bondaru@gmail.com

Актуальність. В наш час перспективними і надзвичайно важливими є розробка способів отримання екологічно чистих харчових продуктів і лікувально-профілактичних медичних препаратів на основі використання природних запасів лікарської сировини. Базидіоміцети мають суттєве біотехнологічне значення як продуценти лікарських речовин, антибіотиків, ферментів та дієтичних добавок. Властивості базидіоміцетів дозволяють активно використовувати препарати на їх основі у терапевтичних цілях.

Мета. Дослідити сучасний стан вивчення можливостей використання препаратів базидіоміцетів у терапії.

Матеріали та методи. Здійснено аналіз сучасної літератури за останні 5 років з метою встановлення можливостей використання базидіоміцетів у терапевтичних цілях.

Основні результати. Базидіоміцети є джерелом багатьох біологічно активних речовин: полісахаридів, стеринів, білків, фенолів, терпенів, алкалоїдів та інших. Активно досліджується терапевтичний вплив базидіоміцетів при лікуванні пухлинних захворювань. Так спільне дослідження російських та швейцарських вчених було спрямоване на дослідження протипухлинного потенціалу базидіоміцетів: *Fomitopsis pinicola*, *Hericium erinaceus*, *Trametes versicolor* та *Inonotus obliquus*. Вченими узагальнено дані стосовно способів отримання протипухлинних агентів, механізмів їх дії, хімічної природи та протидії різним типам раку. Варто зазначити, що складний протипухлинний потенціал базидіоміцетних грибів може бути застосований не тільки через

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ НАПРЯМ

пригнічення певних ракових процесів або цілеспрямовану активацію специфічного для пухлини апоптозу, але також через непрямі дії, такі як імунomodуляція.

Індійськими та румунськими вченими досліджено можливість застосування базидіоміцетів та їх метаболітів при лікуванні нейродегенеративних захворювань, які являють собою загальну неврологічну патологію, що визначає прогресуюче погіршення стану мозку або нервової системи. Доведено, що речовини із протизапальними та антиоксидантними властивостями можуть бути використані для лікування хвороби Альцгеймера з мінімальними побічними ефектами. Крім того, грибні сполуки можуть інгібувати загибель нейронів, які призводять до прогресування хвороби Альцгеймера. Дослідниками вказано, що вживання міцелію *Hericium erinaceus*, збагаченого ерінацином, покращує просторову короткочасну та зорову розпізнавальну пам'ять мишей, посилюючи відповідні нейрони. Біологічно активні сполуки базидіоміцетів пригнічують прогресуючу дегенерацію дофамінергічних нейронів своєю антиоксидантною та протизапальною активністю і, тим самим, полегшують клінічні прояви хвороби Паркінсона.

Найбільш перспективними при терапії нейродегенеративних захворювань вважаються *Grifola frondosa*, *Lignosus rhinocerotis*, *H. erinaceus*. Вплив даних грибів зумовлений їх здатністю синтезувати сполуки, які або характеризуються спорідненістю із рецепторами центральної нервової системи або є інгібіторами певних рецепторів. З'єднання, аналогічні фенолу, названі гериценони, виділені з гриба *H. erinaceus* і здатні стимулювати синтез фактора росту нейронів і характеризуються позитивним ефектом при деменції хвороби Альцгеймера.

Висновки. Таким чином, базидіоміцети володіють сприятливим терапевтичним впливом стосовно боротьби із пухлинними та нейродегенеративними захворюваннями та можуть бути використанні для створення нових ефективних препаратів.

**БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ СИНТЕЗ БАЗИДІОМЦЕТНОГО
АНТИБІОТИКА ПЛЕЙРОМУТИЛІНУ**

Бондарук С.В., Красінько В.О.

Національний університет харчових технологій м. Київ, Українаsvitlana.bondaru@gmail.com

Можливості виділення антибіотиків із базидіоміцетів активно досліджуються. Плейромутилін – це найбільш відомий антибіотик базидіоміцетів. Дослідження умов його біосинтезу є важливим, оскільки даний антибіотик активно досліджується для можливості застосування у лікарських засобах.

У дослідженні [1] описано процес культивування *Pleurotus mutilus* для отримання плейромутиліну. Для виробничого культивування використано поживне середовище (г/л): декстроза – 60, крохмаль – 30, кукурудзяний екстракт – 45, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ – 0,38. Оскільки даний продукт є екзометаболітом, після завершення промислового культивування виділення плейромутиліну проводили з культуральної рідини. Оптимальними умовами для культивування *P. mutilus* є температура 26-27 °С, рН 6 та швидкість перемішування 240 об / хв. Концентрація цільового продукту становила $10,074 \pm 0,5$ г / г культуральної рідини. Проте склад даного поживного середовища мало придатний для використання у промислових умовах через високу вартість, складності підготовки субстрату та необхідність дробного внесення джерела Карбону.

Для спрощення технології отримання плейромутиліну іншими вченими [2] було розроблено дещо змінене поживне середовище для культивування *P. mutilus* наступного складу (г/л): дріжджовий екстракт – 12,0, солодовий екстракт – 12,0, декстроза – 40,0, пептон – 20,0, рН 6,4. Культивування проводилося у ферментері об'ємом 7 л протягом 9 днів при 27 °С зі швидкістю перемішування 240 об / хв та з поступовим зменшенням концентрації розчиненого кисню з 60 до 30%. Основна кількість плейромутиліну синтезується у стаціонарній фазі росту, тому можна припустити що даний антибіотик є вторинним метаболітом. Концентрація плейромутиліну становить 12 г/л. Таким чином, можна відмітити що зміна джерела Карбону та Нітрогену дозволила отримати більшу кількість цільового продукту та підібрати склад поживного середовища для промислового отримання антибіотика культивуванням базидіоміцета *P. mutilus*.

Література

1. Khaouane, L., Si-Moussa, C., Hanini, S., Benkortbi, O. (2012). Optimization of culture conditions for the production of Pleuromutilin from *Pleurotus Mutilus* using a hybrid method based on central composite design, neural network, and particle swarm optimization. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 17(5), 1048–1054. <https://doi.org/10.1007/s12257-012-0254-4>.

2. Sun, S., Ai, L., Zhang, H., Weng, C., Lai, C., & Liu, L. (2017). Enhanced production of pleuromutilin by *Pleurotus mutilus* and study on its molecular structure. *Food Chemistry*, 230, 350–353. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.03.064>.

**МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ БАЗИДИОМЦЕТІВ У
БОРОТЬБИ З ХВОРОБАМИ,
ВИКЛИКАНИМИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

Бондарук С.В., Красінько В.О.

**Національний університет харчових технологій,
вул. Володимирська 68, Київ, 01033, svitlana.bondaru@gmail.com**

Пошук нових способів боротьби із інфекціями, спричиненими *Staphylococcus aureus*, є необхідним, оскільки даний вид досить швидко набуває резистентності до антибіотиків, у деяких випадках повідомляється про мультирезистентність. Про антибактеріальні властивості базидіоміцетів відомо уже тривалий час, тому використання базидіоміцетів у боротьбі із *S. aureus* є досить перспективним.

У більшості випадків антибактеріальні властивості базидіоміцетів пов'язані із полісахаридними компонентами. Досліджено, що антибактеріальні властивості *Ganoderma lucidum* пов'язані із наявністю у біомасі таких полісахаридів як хітин та (1,3)- β -D-глюкан. β -D-глюкан отримують культивуванням *G. lucidum* у ферментері з подальшим екстрагуванням міцеліальної маси для виділення ендopolісахаридів. Після виділення β -D-глюкану створюють його сульфатовану похідну, яка володіє кращими антибактеріальними властивостями. Перевагою сульфатованого β -D-глюкану є те, що він проявляє антибактеріальну дію по відношенні до метицилінчутливого *S. aureus* за мінімальної інгібуючої концентрації 3 мг/мл [1]. Іншими вченими досліджено вплив методу виділення хітозану із біомаси *G. lucidum* на антибактеріальні властивості. При виділенні хітозану із біомаси базидіоміцета хімічним методом мінімальна інгібуюча концентрація по відношенні до тест-культури *S. aureus* становить 0,625 мг/мл [2].

Досліджено вплив метаболітів таких базидіоміцетів як *Coltricia perennis*, *Onnia tomentosa* та *Polyporus mori* на тест-культуру *S. aureus*. Метаболітами, які володіють антибактеріальними властивостями, були полісахариди та тритерпеноїди. Вченими було встановлено, що тритерпеноїди, виділені із плодових тіл *C. perennis* та *O. tomentosa*, характеризувалися вищою антибактеріальною активністю відносно *S. aureus* порівняно із ампіциліном [3].

Отже, базидіоміцети є перспективним джерелом для одержання метаболітів із антибактеріальними властивостями для боротьби з *S. aureus*.

1. Wan-Mohtar W.A. Antimicrobial Properties and Cytotoxicity of Sulfated (1,3)- β -D-Glucan from the Mycelium of the Mushroom *Ganoderma lucidum* / W.A. Wan-Mohtar, L. Young, G.M. Abbott, C. Clements, L.M. Harvey, B. McNeil // *J Microbiol Biotechnol.* – 2016. – Vol. 26, №6. – P. 999-1010.

2. Savin, S. Antioxidant, Cytotoxic and Antimicrobial Activity of Chitosan Preparations Extracted from *Ganoderma Lucidum* Mushroom/ S. Savin, O. Craciunescu, A. Oancea, D. Ilie, T. Ciucan, L.S. Antohi, F. Oancea // *Chemistry & Biodiversity.* – 2020. – Vol. 17, №7. – doi:10.1002/cbdv.202000175.

3. Ghosh S.K. Isolation of Polysaccharides and Terpenoids from Some Basidiomycota and Their Antibacterial Activities/ S.K. Ghosh // *British Microbiology Research Journal.* – 2014. – Vol. 4, №2. – P. 155-166.

Дослідження антибактеріальних властивостей екстрактів деяких базидієвих грибів з Колекції культур шапинкових грибів (ІВК)

Study of antibacterial properties of extracts of some basidiomycetes from the IBK Mushroom Culture Collection

¹Бондарук С.В., ²Красінко В.О., ³Ломберг М.Л.,

⁴Михайлова О.Б., ⁵Аль-Маалі Г.А.

¹Національний університет харчових технологій, Україна

²Інститут ботаніки ім. М.Г. Холодного НАН України, Україна

¹ Bondaruk S.V., ² Krasinko V.O., ³ Lomberg M. L., ⁴ Mykchaylova O. B., ⁵ Al-Maali G.A.

¹ National university of food technologies, Ukraine

² M.G. Kholodny Institute of Botany of NAS of Ukraine

e-mail: svflana.bondaru@gmail.com

Неконтрольоване використання антибіотиків у медицині та сільському господарстві призвело до вкрай широкого поширення антибіотикорезистентних штамів бактерій, збудників інфекційних захворювань людини.

4

Пошук нових антибактеріальних препаратів є одним із головних напрямків сучасної прикладної мікробіології і мікології. Базидієві гриби є одним з перспективних джерел для зазначеного пошуку.

Об'єктами дослідження стали 23 штами 13 видів базидієвих грибів із Колекції культур шапинкових грибів Інституту ботаніки ім. М.Г. Холодного НАН України (ІВК). Культивування базидієвих грибів проводили глибинним способом із використанням напівсинтетичного глюкозо-пептоно-дріжджового середовища. В якості тест-культури використовували *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

В ході дослідження було встановлено, що антибактеріальними властивостями володіють 17 досліджуваних штамів. Найвищу антибактеріальну активність відносно грампозитивної *S. aureus* мали етанольні екстракти *Hericium coraloides* 2332 та *Inonotus obliquus* 2512, 2026, відносно грамнегативної *K. pneumoniae* – *Formitopsis officinalis* 5004. Встановлено, що по відношенню до зазначених бактерій мінімальна інгібуюча концентрація (MIK) етанольних екстрактів *I. obliquus* 2512, *F. officinalis* 5004 та *F. officinalis* 2497 становила 0,05– 0,26 мг/мл, у перерахунку на вміст органічних сполук в досліджених екстрактах.

Отримані результати свідчать про перспективність застосування досліджених культур базидієвих грибів для отримання речовин з антибактеріальною дією.

This article presents the results of research of the antibacterial activity of extracts of basidiomycetes. Studies of antibacterial properties were performed by the method of paper discs and the method of minimum inhibitory concentration. The obtained results indicate the prospects of using basidiomycetes in the fight against bacterial infections.

the mucous membrane and venous plexuses of the submucosal layer. The microscopic picture of the proximal wall of the anal canal of rats retained a normal histological structure. In parallel, we carried out pharmacological studies on the introduction of rectal suppositories at this dose to mice and found satisfactory anti-inflammatory and venotonic properties.

Conclusions. It was established that the optimal technological, analytical and pharmacological parameters have a sample with a diosmin and hesperidin content of 300 mg.

ЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТІВ БАЗИДІЄВИХ ГРИБІВ ЯК ПРИРОДНИХ ФУНГІЦИДНИХ ЗАСОБІВ

Бондарук С.В. Кернер А.О.

Вступ. Стрімке зростання стійкості мікроорганізмів до протимікробних препаратів є світовою проблемою. Така тенденція викликає необхідність пошуку нових антимікробних засобів, продуцентами яких можуть бути гриби. В даний час деякі природні сполуки знаходяться в центрі уваги біотехнологічних компаній, які шукають нові антимікробні засоби. Як і інші організми, гриби підтримують свою життєздатність, розвиваючи ефективні механізми хімічного захисту для забезпечення міцелію та плодових тіл від антагоністів. Отже, вони виробляють безліч різноманітних унікальних біоактивних речовин. Кілька таких «біопрепаратів» досягли розвитку як пестициди та фармацевтичні сполуки, наприклад, цитотоксичні і людини, протигрибкові стробілурини та антибактеріальні плеуромутиліни.

Мета дослідження. Дослідити антимікробні властивості етилових екстрактів базидієвих грибів з Колекції культур шапинкових грибів (ІВК) Інституту ботаніки ім. М.Г. Холодного.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктами дослідження були водно-спиртові екстракти (концентрація етилового спирту 70%) базидієвих грибів *Inonotus obliquus*, *Fomitopsis pinicola* та *Fomitopsis officinalis*. Чутливість мікроорганізмів до метаболітів базидіоміцетів, екстрагованих з біомаси, визначали диско-дифузійним методом. Визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) проводили методом розведення рідкого середовища Сабуро. Як тест-культури використовували *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. fumigatus*.

Результати дослідження. Виявлена здатність екстрактів міцелію *I. obliquus* 2513 (культивовано протягом 28 діб та 21 доби) та *F. pinicola* 2291 (14

діб культивування) здійснювати демеланізацію та пригнічення спороношення культур *A. niger* та *A. nidulans*, аналогічний ефект для культури *A. flavus* спостерігали лише при застосуванні екстракту *I. obliquus* 2513, культивованого протягом 28 діб. При визначенні мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) найвищу антифунгальну активність спостерігали при використанні екстракту *F. pinicola* 2129 (28 діб), МІК для *A. niger* та *A. nidulans* становлять 61 мкг/мл, а для *A. fumigatus* – 31 мкг/мл. Визначенням антимікробної активності етилових екстрактів *I. obliquus* займався Glamoslijaа J. із співробітниками. Відповідно до отриманих дослідниками результатів МІК відносно *A. niger* та *A. fumigatus* становить 1500 мкг/мл, що значно гірше за показники отримані нами експериментально. Австрійськими вченими проводились дослідження із визначення антифунгальної активності етилових екстрактів *F. pinicola*. Відповідно до опублікованих науковцями результатів МІК відносно *A. fumigatus* знаходилася у межах 125-500 мкг/мл для різних штамів *F. pinicola*. Така розбіжність у отриманих показниках припускається, оскільки у попередніх дослідженнях як об'єкт для екстракції було використано не отриману культивуванням біомасу, а зібрані у лісі плодове тіла базидіоміцета. У численних наукових дослідженнях, присвячених вивченню хімічного складу базидієвих грибів повідомлялося, що залежно від способу вирощування базидіоміцетів спостерігається різний хімічний склад біомаси.

Висновки. Проведені дослідження розширюють знання про властивості базидіоміцетів та їх екстрактів і вказують на значимість грибів як об'єктів біотехнології та перспективу їх використання з метою створення антифунгальних засобів. Отримані експериментально результати при порівнянні із літературними даними свідчили про більшу антимікробну активність біомаси базидіоміцетів, отриманої при глибинному культивуванні. Автори висловлюють щире подяку Ломберг Маргариті Леонідівні та Михайловій Оксані Борисівні, старшим науковим співробітникам відділу мікології Інституту ботаніки ім. М.Г. Холодного, за допомогу у проведенні дослідження.

різноманітності потенційно дозволяє робити висновки про те, де може бути знайдена функціональна генетична мінливість виду, для якого існує лише обмежена кількість даних про фенотипову мінливість.

Більшість популяційно-генетичних досліджень з використанням ДНК маркерів обмежується невеликою кількістю популяцій, часто з однієї і тієї ж країни. Часто використовуються різні групи маркерів. Використання різних мікросателітних систем для генотипування призводить до відмінностей в оцінках числа алелей одного і того ж локусу в різних дослідженнях. Для того, щоб стимулювати використання однакових маркерів зараз пропонується ранговий список мікросателітних локусів для основних видів живих організмів. ФАО рекомендує використовувати маркери у порядку їх ранжування для того, щоб максимізувати кількість маркерів, які спільно використовуються в дослідженнях.

Є лише кілька прикладів великомасштабних досліджень генетичної різноманітності видів – D. Diouf та ін. (2005) та R. W. Kaguma та ін. (2008) досліджували, відповідно, різноманітність вигни у Європі; F. A. Badiane та ін. (2012) отримали дані щодо центрів походження вигни. Однак для більшості видів такий всебічний огляд ще відсутній. Взаємозв'язок та координація між міжнародними проектами може дати загальну оцінку генетичного розмаїття деяких видів, таких як *Vigna unguiculata* та *Vigna radiata*, вже найближчим часом. Тим часом розвиваються нові методи аналізу, що дозволяють виконувати аналіз наборів даних, які включають лише декілька видів. Така глобальна перспектива оцінки різноманітності рослинних ресурсів буде надзвичайно цінною для відтворення картини походження та історії популяцій. Це також дозволить висвітлити регіональні та локальні ареали генетичної різноманітності, на які можуть бути спрямовані на зусилля зі збереження.

Література

1. Abbas, G., et al. Genetic confirmation of mungbean (*Vigna radiata*) and mashbean (*Vigna mungo*) interspecific recombinants using molecular markers. // *Frontiers in Plant Science*. 2015. Vol. 6, P. 1107.
2. Anderson J.A., Churchill G.A., Autrique J.E., Tanksley S.D. Optimizing parental selection for genetic linkage maps. // *Genome*. 1993. Vol. 36, P. 181–186.
3. Aqsa Tabasum, Amjad Hameed & Muhammad Jawad Asghar. Exploring the Genetic Divergence in Mungbean (*Vigna radiata* L.) Germplasm Using Multiple Molecular Marker Systems. // *Molecular Biotechnology*. 2020. Vol. 62, P. 547–556.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ БАЗИДІЄВИХ ГРИБІВ РОДУ *GANODERMA*

Бондарук С.В., ФБ-2-2М

Красінько В.О., к.т.н., доцент кафедри мікробіології та біотехнології

Національний університет харчових технологій

Вступ. Антибактеріальні властивості базидієвих грибів відомі тривалий час, тому сучасні дослідження спрямовані на визначення закономірностей наявності антибактеріальних активностей у представників одного роду. Найбільш досліджено антибактеріальні властивості базидіоміцетів родів: *Pleurotus*, *Inonotus*, *Ganoderma*, *Lentinus* та інші. Представники роду *Ganoderma*, крім антибактеріальних властивостей володіють також імуномодулюючими та протипухлинними активностями, встановлено параметри їх культивування та можливості використання відходів інших виробництв у якості субстратів.

Мета. Провести аналіз літературних джерел для встановлення перспектив використання грибів роду *Ganoderma* як джерела біологічно активних сполук із антибактеріальними властивостями.

Результати. Автором статті [1] досліджено антибактеріальні властивості різних екстрактів *Ganoderma lucidum* методом дифузії в агар та здійснено визначення мінімальних

інгібуючих концентрацій. Як екстрагенти дослідником було використано воду, гексанол, хлороформ, етанол та метанол. Антибактеріальні властивості досліджували відносно клінічних ізолятів *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*, які були повністю стійкі до гентаміцину, ампіциліну, цефалоспорину та новобіоцину та чутливі до ципрофлоксацину, цефподоксиму і цефтріоксону. Максимальна антибактеріальна активність *G. lucidum* відзначена у метанольного екстракту з найбільшою зоною інгібування (мм) відносно *P. aeruginosa* ($19,5 \pm 2,6$), *E. coli* ($19,3 \pm 0,4$), *S. typhimurium* ($17,6 \pm 1,2$), *Streptococcus pyogenes* ($16,4 \pm 1,3$). За дії етилового екстракту виявляли значну антибактеріальну активність проти всіх досліджуваних організмів, яка характеризувалась діаметром зони інгібування від 14,7 до 18,3 мм. Найнижчу зону інгібування виявлено при використанні хлороформного екстракту проти *P. aeruginosa* ($9,8 \pm 2,7$ мм).

Robles-Hernández L. разом із співробітниками досліджували антибактеріальні властивості біологічно активних сполук, виділених із культуральної рідини *G. lucidum* відносно фітопатогенних бактерій. Природу біологічно активних сполук визначали за допомогою термічної обробки, використання органічних розчинників, діалізу, гель-ексклюзійної хроматографії, ВЕРХ, ВЕРХ-АРСІ-MS та GC-MS, а також визначенням чутливості до протеїнази. Культуральні рідини (КР) *G. lucidum* досліджували у трьох формах: свіжозібраний, після кип'ятіння упродовж 60 хв та після зберігання упродовж 90 днів при кімнатній температурі. Щойно зібрані культуральні рідини пригнічували ріст майже всіх досліджених бактерій. Усі зразки КР мали подібну антибактеріальну активність, але після кип'ятіння втрачалися слабкі антибактеріальні властивості відносно *Brenneria quercina* та *Rathayibacter tritici*. Оскільки антибактеріальна активність КР була стабільною при тривалому зберіганні та нагріванні, що відрізнялось від властивостей більшості інших антибіотиків або токсинів на основі пептидів, це дозволило припустити авторам статті [2], що антибактеріальні компоненти КР, швидше за все, мають полісахаридну природу.

Висновки. Таким чином, використання базидієвих грибів роду *Ganoderma* у антибактеріальних агентів є досить перспективним як у фармації так і у фітотерапії.

Список використаної літератури:

1. Radhika R. Antibacterial Activity Of *Ganoderma Lucidum* Extracts Against Mdr Pathogens // *International Journal of Modern Agriculture*. 2021, 10 (2): 3488 – 3493.
2. Robles-Hernández L., Salas-Salazar N.A., Gonzalez-Franco A.C. Purification and Characterization of Antibacterial Activity against Phytopathogenic Bacteria in Culture Fluids from *Ganoderma lucidum* // *Molecules*. 2021, 26 (18): 5553. doi: 10.3390/molecules26185553.

ВПЛИВ КЕРАТОТРОФНИХ ОРГАНІЗМІВ НА ВОЛОССЯ В АСПЕКТІ СУДОВОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

Соколова А. Д. головний судовий експерт

Сектор молекулярно-генетичних досліджень відділу біологічних досліджень та обліку
ЛДМРВ Дніпропетровського НЕКЦ МВС.

Метою даної роботи було встановити комплекс морфологічних ознак волосся, який характерний для ураження кератотрофними організмами, розглянути механізм утворення та шляхи дослідження цих ознак, а також оцінити їх значення в аспекті судово-біологічної експертизи. Дослідження мають прикладне значення для судових експертів-біологів.

Волосся часто вилучається в ході оглядів місць подій за фактами вчинення різних правопорушень. Об'єктами експертизи може бути волосся живих осіб або трупів, відділене або випале природнім шляхом, поодинокі волосини, жмутки, а також контрольні зразки (вилучені із дотриманням відповідних вимог у конкретної особи або трупа).

ДОДАТОК 3

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ



Диплом
ІІІ ступеня

нагороджуються

***Бондарук Світлана Володимирівна,
Кернер Аліна Олександрівна***

здобувачі
Національного університету
харчових технологій,
автори роботи
«Ефективність фунгіцидних препаратів у боротьбі з
шкідниками промислового вирощування печериць
(*Agaricus bisporus*)»

переможці

ІІ туру
Всеукраїнського конкурсу студентських
наукових робіт зі спеціальності
«Біотехнології та біоінженерія»

Голова галузевої
конкурсної комісії,
ректор, професор



О.Ю. Шевченко

Київ 2021

ДИПЛОМ

нагороджується переможець конкурсу студентських наукових проектів за благодійної підтримки Корпорації «Артеріум»

Бондарук Світлана Володимирівна

автор роботи «Дослідження ефективності використання базидіоміцетів для отримання нових антибактеріальних речовин»

здобувачка Національного університету харчових технологій спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» освітньо-професійної програми «Фармацевтична біотехнологія»

17 червня 2021 р.

Директор
з управління персоналом



 О. І. Цапро

Фармак



СЕРТИФІКАТ

учасника VIII науково-практичної конференції
Школи молодих науковців АТ «Фармак»
«НАУКА ТА СУЧАСНЕ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИРОБНИЦТВО»

Нагороджується:

Бондарук Світлана Володимирівна

за успішну усну доповідь на тему:

*«Антимікробні речовини базидіоміцетних грибів
як альтернатива антибіотикам»*

Виконавчий директор
АТ «Фармак»

В.Г. Костюк

19.11.2020 р



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ

учасника
№145

Цим засвідчується, що

Бондарук Світлана Володимирівна

брав(ла) участь у роботі I Міжнародної
науково-практичної інтернет-конференції

**«ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ»**

(тривалість - 8 год)

25 березня 2021 р., м. Харків, Україна

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Проректор з НРП,
д. фарм. н., проф.

Завідувачка кафедри
біотехнології НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Наталія ХОХЛЕНКОВА



До

150

річчя від дня
народження засновника
та першого ректора
ХФі М. О. Валяшка

М. О. Валяшка

Сертифікат №156

Цим засвідчується, що

Bondaruk S. V.

Scientific supervisor: as. prof. Krasinko V. O.

брав(ла) участь у роботі XXVII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів

«TOPICAL ISSUES OF NEW MEDICINES DEVELOPMENT»,

присвячена 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка
18-19 березня 2021 р., м. Харків, Україна

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

Проректор з НПР,
д. фарм. н., проф.

Інна ВЛАДИМИРОВА



II Всеукраїнська науково-практична конференція
студентів та обдарованої молоді
«Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології»
15 - 16 квітня 2021 року

СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Реєстраційний номер №2/090/040-2021

Організаційний комітет підтверджує, що **Бондарук Світлана**
брала(в) участь у роботі II Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та
обдарованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології»
15 - 16 квітня 2021 року, м. Рівне

Форма участі: ПУБЛІКАЦІЯ ТЕЗ, ВІЛЬНИЙ СЛУХАЧ

Тривалість заходу - 12 годин

Науково-практична конференція внесена до Переліку міжнародних та всеукраїнських
наукових конференцій здобувачів вищої освіти та молодих учених МОН України на 2021 рік
до Розділу Всеукраїнських конференцій №90



РЕКТОР
КЗВО «РІВНЕНСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ»
професор Ростислав САБАДИШИН





Ministry of Health of Ukraine
Ministry of Education and Science of Ukraine
National University of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Technology of drugs

Certificate

This is to certify that

Bondaruk S. V.

has participated in the V International Scientific and Practical Distance Conference

**"MODERN ASPECTS OF EXTEMPORANEOUS ALLOPATHIC, HOMEOPATHIC
AND COSMETIC MEDICINES CREATION"**

(Duration - 8 hours)

March 19, 2021, Kharkiv, Ukraine

Rector of the NUPh,
prof.

Head of the department of
Pharmaceutical Technology
of drugs, prof.



Alla KOTVITSKA

Liliia VYSHNEVSKA





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА
АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ
ТА АНАЛІТИЧНОЇ
ТОКСИКОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ

№036

Цим засвідчується, що

Бондарук С. В.

брав(ла) участь у роботі Міжнародної
науково-практичної дистанційної конференції

**«СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»,**

присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ

16 квітня 2021 р., м. Харків, Україна

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Проректор з НПР,
д. фарм. н., проф.

Завідувач кафедри аналітичної
хімії та аналітичної токсикології,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Сергій КОЛІСНИК

CERTIFICATE

OF PARTICIPATION

Svitlana Bondaruk

took part in the International Conference of Young Scientists
«ADVANCES IN BOTANY AND ECOLOGY»



20-22 October, 2021

Corresponding Member of NAS of Ukraine
Prof. **Mosyakin Sergei**

Chairman of the Council of Young Scientists
Ph.D. **Zykova Mariia**

Фармак



СЕРТИФІКАТ

учасника ІХ науково-практичної конференції
школи молодих науковців АТ «Фармак»
«НАУКА ТА СУЧАСНЕ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИРОБНИЦТВО»

Нагороджується:

Бондарук Світлана Володимирівна

за успішну усну доповідь на тему:

*Перспектива використання екстрактів базидієвих грибів
як природних фунгіцидних засобів*

Виконавчий директор
АТ «Фармак»

Костюк В. Г.

29.10.2021 р.
м. Київ